

Rec'd PCT/PTO 03 DEC 2004
10/516808

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

BEST AVAILABLE COPY

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 29 AOUT 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ
Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 VI / 250899

| | | | |
|---|--|-------------------------|--|
| REMISE DES PIÈCES DATE 7 JUIN 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0207001 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE 07 JUIN 2002 PAR L'INPI | | Reservé à l'INPI | <input checked="" type="checkbox"/> NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE SANOFI-SYNTHELABO Département Brevets 174, avenue de France 75013 PARIS |
| Vos références pour ce dossier (facultatif) SSL0093/DM/FR/CTH | | | |



Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie

| | |
|--|--|
| 2 NATURE DE LA DEMANDE | Cochez l'une des 4 cases suivantes |
| Demande de brevet | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Demande de certificat d'utilité | <input type="checkbox"/> |
| Demande divisionnaire | <input type="checkbox"/> |
| Demande de brevet initiale ou demande de certificat d'utilité initiale | N° _____ Date ____/____/____ N° _____ Date ____/____/____ |
| Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i> | <input type="checkbox"/> N° _____ Date ____/____/____ |

3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)
Dérivés de 1-pipérazinylacétylpipéridine substitués, leur préparation et leur application en thérapeutique

| | |
|--|--|
| 4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE | Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ |
| | Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ |
| | Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ |
| | <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite» |

| | |
|-----------------------------------|---|
| 5 DEMANDEUR | <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite» |
| Nom ou dénomination sociale | SANOFI-SYNTHELABO |
| Prénoms | |
| Forme juridique | S.A. |
| N° SIREN | _____ |
| Code APE-NAF | _____ |
| Adresse | Rue 174, Avenue de France |
| | Code postal et ville 75013 PARIS |
| Pays | FRANCE |
| Nationalité | Française |
| N° de téléphone (facultatif) | 04 67 10 64 16 |
| N° de télécopie (facultatif) | 04 67 10 68 89 |
| Adresse électronique (facultatif) | |

| | | | |
|---|----------------------|---|--|
| REMISE DES PIÈCES DATE 7 JUIN 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0207001 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI | | Réservé à l'INPI | |
| Vos références pour ce dossier : (facultatif) | | SSL0093/DM/FR/CTH | |
| 6 MANDATAIRE | | | |
| Nom | | | |
| Prénom | | | |
| Cabinet ou Société | | | |
| N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel | | PG.9395 | |
| Adresse | Rue | | |
| | Code postal et ville | | |
| N° de téléphone (facultatif) | | | |
| N° de télécopie (facultatif) | | | |
| Adresse électronique (facultatif) | | | |
| 7 INVENTEUR (S) | | | |
| Les inventeurs sont les demandeurs | | <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée | |
| 8 RAPPORT DE RECHERCHE | | Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation) | |
| Établissement immédiat ou établissement différé | | <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | |
| Paiement échelonné de la redevance | | Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | |
| 9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES | | Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) : | |
| Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes | | | |
| 10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Elisabeth THOURET-LEMAITRE (PG.9395) | | VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI   | |

La présente invention a pour objet des dérivés de 1-pipérazinylacétylpipéridine substitués, leur préparation et leur application en thérapeutique.

Les composés selon la présente invention présentent une affinité et une sélectivité pour le récepteur p75^{NTR} des neurotrophines.

5 Les neurotrophines appartiennent à une famille de protéines possédant une structure et des fonctions proches et incluant le facteur de croissance nerveuse (NGF, de l'anglais Nerve Growth Factor), le BDNF, (de l'anglais Brain Derived Neurotrophic Factor), la neurotrophine-3 (NT-3, de l'anglais Neurotrophin-3), la neurotrophine-4/5 (NT-4/5, de l'anglais Neurotrophin-4/5) et la neurotrophine 6 (NT-6, de l'anglais
10 Neurotrophin-6). Les effets biologiques de ces protéines (survie et différenciation) s'exercent par interaction avec des récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase (trk-A, trk-B et trk-C) (H. THOENEN, Science, 1995, 270, 593-598 ; G.R. LEWIN et Y.A. BARDE, Annu. Rev. Neurosci., 1996, 19, 289-317 ; M.V. CHAO, J. Neurobiol., 1994, 25, 1373-1385 ; M. BOTHWELL, Annu. Rev. Neurosci., 1995, 18, 223-253 ;
15 G. DECHANT et Y.A. BARDE, Curr. Opin. Neurobiol., 1997, 7, 413-418). Toutefois de nombreux travaux montrent le rôle prépondérant du récepteur p75^{NTR} dans l'activité des neurotrophines.

Le récepteur p75^{NTR}, récepteur de toutes les neurotrophines, est une glycoprotéine transmembranaire de la famille du récepteur du facteur de nécrose tumorale (TNF, de
20 l'anglais Tumor Necrosis Factor) (W.J. FRIEDMAN et L.A. GREENE, Exp. Cell. Res., 1999, 253, 131-142 ; J. MELDOSIS et al., Trends Pharmacol. Sci., 2000, 21, 242-243). Plusieurs fonctions biologiques sont attribués au récepteur p75^{NTR} : d'une part, la modulation de l'affinité des neurotrophines pour les récepteurs trk ; d'autre part, en l'absence de trk, une induction d'un signal de mort cellulaire par apoptose qui
25 s'effectue par homodimérisation du récepteur et activation de la voie des céramides.

L'apoptose ou mort cellulaire programmée est un mécanisme physiologique d'élimination des cellules dans de nombreux tissus. En particulier, l'apoptose joue un rôle prépondérant dans l'embryogénèse, la morphogénèse et le renouvellement cellulaire. L'apoptose est un phénomène génétiquement contrôlé qui n'intervient qu'à
30 un stade avancé et irréversible de lésion cellulaire.

De nombreux travaux montrent que l'apoptose intervient dans plusieurs pathologies du système nerveux central comme la sclérose latérale amyotrophique, les scléroses multiples, les maladies d'Alzheimer, de Parkinson et d' Huntington et les maladies à prion. De plus, la mort neuronale par apoptose intervient également très
35 précocement après une ischémie cérébrale et cardiaque. La mort cellulaire est également un phénomène prépondérant dans l'athérosclérose, en effet on évalue à 80%

les zones de nécrose dans les lésions primaires d'athérosclérose chez l'homme (M.L. BOCHATON-PIALAT et al., Am. J. Pathol., 1995, 146, 1-6 ; H. PERLMAN, Circulation, 1997, 95, 981-987). L'apoptose est également impliquée dans les mécanismes conduisant à la mort cellulaire consécutive à une ischémie-reperfusion cardiaque (H. YAOITA et al., Cardiovasc. Res., 2000, 45, 630-641).

Plusieurs travaux montrent que le signal pro-apoptotique p75^{NTR} dépendant est observé dans différents types cellulaires dont les cellules neuronales, les oligodendrocytes, les cellules de Schwann et aussi les cellules hépatiques, cardiaques et musculaires lisses (J.M. FRADE et al., Nature, 1996, 383, 166-168 ; P. LASACCIA-BONNEFIL et al., Nature, 1996, 383, 716-719 ; M. SOILU-HANNINEN et al., J. Neurosci., 1999, 19, 4828-4838 ; N. TRIM et al., Am. J. Pathol., 2000, 156, 1235-1243 ; S.Y. WANG et al., Am. J. Pathol., 2000, 157, 1247-1258). De plus, plusieurs expériences réalisées in vivo montrent une augmentation de l'expression de p75^{NTR} après ischémie dans des régions du cerveau et du cœur dans lesquelles une apoptose massive est enregistrée. Ces résultats suggèrent donc que p75^{NTR} peut jouer un rôle prépondérant dans les mécanismes conduisant à la mort neuronale par apoptose post ischémie (P.P. ROUX et al., J. Neurosci., 1999, 19, 6887-6896 ; J.A. PARK et al., J. Neurosci., 2000, 20, 9096-9103).

Le récepteur p75^{NTR} est décrit comme cible cellulaire du peptide Prion (V. DELLA-BIANCA et al., J. Biol. Chem., 2001, in Press) et du peptide β -Amyloïde (S. RABIZADEH et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1994, 91, 10703-10706) et serait ainsi impliqué dans les phénomènes d'apoptose induits par ces composés. Ces résultats supportent l'hypothèse selon laquelle p75^{NTR} jouerait un rôle important dans la mort neuronale induite par la protéine prion infectieuse (encéphalopathie spongiforme transmissible) ou par la protéine beta Amyloïde (maladie d'Alzheimer).

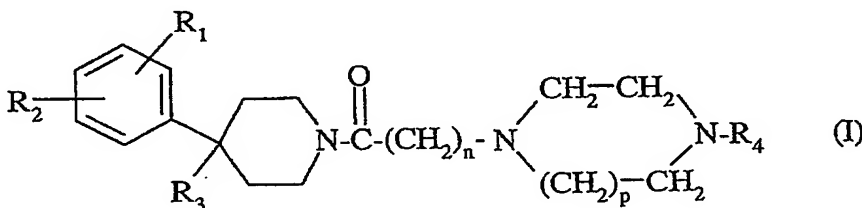
Au niveau périphérique, des travaux récents montrent une augmentation de l'expression de p75^{NTR} et des neurotrophines et une apoptose massive dans des lésions d'athérosclérose. De plus, un effet pro-angiogène et vasodilatateur du NGF est également enregistré. Enfin, une nouvelle forme de p75^{NTR} tronquée dans la partie extracellulaire a été mise en évidence ainsi que son rôle majeur dans la vasculogénèse établie (D. VON SHACK et al., Nature Neuroscience, 2001, 4, 977-978). L'ensemble de ces données récentes suggèrent que le couple p75^{NTR}/NGF pourrait également jouer un rôle prépondérant dans les pathologies vasculaires.

Un certain nombre de composés sont connus pour interagir avec le système trkA/NGF/p75^{NTR} ou pour posséder une activité de type NGF. Ainsi la demande de brevet WO 00/59893 décrit des dérivés de pyrimidines substituées qui démontrent une

activité de type NGF et/ou qui augmentent l'activité du NGF sur les cellules PC12. Les demandes de brevet WO 00/69828 et WO 00/69829 décrivent des composés polycycliques qui inhibent la liaison du NGF au récepteur p75^{NTR} dans des cellules qui n'expriment pas le récepteur trkA. La demande WO 94/11373 décrit des dérivés de pyridazinoquinazolone qui se lient au récepteur p75^{NTR} des neurotrophines. La demande WO 94/22866 décrit des dérivés de pyrazoloquinazolone qui se lient au NGF de manière spécifique afin d'éviter sa fixation au récepteur p75^{NTR} mais lui permettant d'interagir avec le récepteur trk.

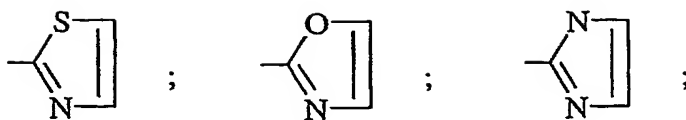
On a maintenant trouvé de nouveaux dérivés de 1-pipérazinylacypipéridine qui présentent une affinité et une sélectivité pour le récepteur p75^{NTR}. La fixation de ces composés au récepteur p75^{NTR} se traduit d'une part au niveau biochimique par l'inhibition de la dimérisation du récepteur induit par les neurotrophines, et d'autre part au niveau cellulaire par l'inhibition de l'effet proapoptotique médié par le récepteur p75^{NTR}.

Ainsi, selon un de ses aspects, la présente invention a pour objet des composés de formule :

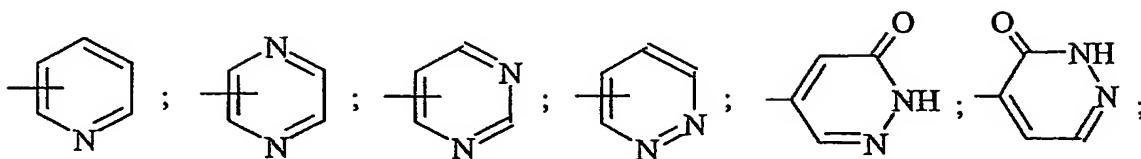


dans laquelle :

- n est 1 ou 2 ;
- p est 1 ou 2 ;
- R₁ représente un atome d'hydrogène ; un atome d'halogène ; un radical trifluorométhyle ; un (C₁-C₄)alkyle ; un (C₁-C₄)alcoxy ;
- R₂ représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène ;
- à la condition que R₁ et R₂ ne représentent pas simultanément un atome d'hydrogène ;
- R₃ représente un atome d'hydrogène ; un groupe -OR₅ ; un groupe -NR₆R₇ ; un groupe -NR₈COR₉ ; un groupe -NR₈CONR₁₀R₁₁ ; un groupe -CH₂NR₁₂R₁₃ ; un groupe -CH₂NR₈CONR₁₄R₁₅ ; un (C₁-C₄)alcoxycarbonyle ; un groupe -CONR₁₆R₁₇ ;
- ou bien R₃ constitue une double liaison entre l'atome de carbone auquel ils est lié et l'atome de carbone voisin du cycle pipéridine ;
- R₄ représente un groupe aromatique choisi parmi :



5



- lesdits groupes aromatiques étant non substitués, mono- ou disubstitués par un substituant choisi indépendamment parmi un atome d'halogène ; un (C₁-C₄)alkyle ; un (C₁-C₄)alcoxy ; un radical trifluorométhyle ;
 - R₅ représente un atome d'hydrogène ; un (C₁-C₄)alkyle ; un (C₁-C₄)alkylcarbonyle ;
 - R₆ et R₇ représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;
 - R₈ représente un atome d'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;
 - R₉ représente un (C₁-C₄)alkyle ou un groupe -(CH₂)_m-NR₆R₇ ;
 - m est 1, 2 ou 3 ;
 - R₁₀ et R₁₁ représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;
 - R₁₂ et R₁₃ représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ; R₁₃ peut de plus représenter un groupe -(CH₂)_q-OH, un groupe -(CH₂)_q-S-CH₃ ;
 - ou bien R₁₂ et R₁₃ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'aziridine, l'azétidine, la pyrrolidine ou la morpholine ;
 - q est 2 ou 3 ;
 - R₁₄ et R₁₅ représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;
 - R₁₆ et R₁₇ représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ; R₁₇ peut de plus représenter un groupe -(CH₂)_q-NR₆R₇ ;
 - ou bien R₁₆ et R₁₇ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine ou la pipérazine non substitué ou substitué en position -4- par un (C₁-C₄)alkyle ;
- ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques, leurs solvats et/ou leurs hydrates.

Les sels sont en général préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables mais les sels d'autres acides utiles pour la purification ou l'isolement des composés de formule (I) font également partie de l'invention.

5 Les composés de formule (I) peuvent également exister sous forme d'hydrates ou de solvats, à savoir sous forme d'associations ou de combinaisons avec une ou plusieurs molécules d'eau ou avec un solvant.

Par atome d'halogène on entend un atome de brome, de chlore, de fluor ou d'iode.

10 Par alkyle on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié de un à quatre atomes de carbone, tel que le radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle ou *tert*-butyle.

Par alcoxy on entend un radical alcoxy linéaire ou ramifié de un à quatre atomes de carbone, tel que le radical méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy ou *tert*-butoxy.

15 Selon la présente invention, on préfère les composés de formule (I) dans laquelle R₁ est en position -2- ou -3- du phényle et représente un radical trifluorométhyle et R₂ représente un atome d'hydrogène.

20 Selon la présente invention, on préfère les composés de formule (I) dans laquelle R₃ représente un atome d'hydrogène, un hydroxy, un méthoxy, un diméthylamino, un aminométhyle, un aminocarbonyle ; ou bien R₃ constitue une double liaison entre l'atome de carbone auquel il est lié et l'atome de carbone voisin du cycle pipéridine.

25 Selon la présente invention, on préfère les composés de formule (I) dans laquelle R₄ représente un 1,3-thiazol-2-yle, un 2-pyridinyle, un 5-(trifluorométhyl)-2-pyridinyle, un 3-pyridinyle, un 4-pyridinyle, un 3-pyridazinyle, un 6-chloro-3-pyridazinyle, un 4-pyridazinyle, un 3(2*H*)-pyridazinone-5-yle, un 3(2*H*)-pyridazinone-4-yle, un 2-pyrimidinyle, un 6-(trifluorométhyl)-2-pyrimidinyle, un 4-pyrimidinyle, un 5-pyrimidinyle, un 2-pyrazinyle.

Particulièrement, on préfère les composés de formule (I) dans laquelle :

- n est 1 ou 2 ;
 - p est 1 ou 2 ;
 - 30 - R₁ est en position -2- ou -3- du phényle et représente un radical trifluorométhyle et R₂ représente un atome d'hydrogène ;
 - R₃ représente un atome d'hydrogène, un hydroxy, un méthoxy, un diméthylamino, un aminométhyle, un aminocarbonyle ; ou bien R₃ constitue une double liaison entre l'atome de carbone auquel il est lié et l'atome de carbone voisin du cycle pipéridine ;
- 35

- R₄ représente un 1,3-thiazole-2-yle, un 2-pyridinyle, un 5-(trifluorométhyle)-2-pyridinyle, un 3-pyridinyle, un 4-pyridinyle, un 3-pyridazinyle, un 6-chloro-3-pyridazinyle, un 4-pyridazinyle, un 3(2*H*)-pyridazinone-5-yle, un 3(2*H*)-pyridazinone-4-yle, un 2-pyrimidinyle, un 6-(trifluorométhyl)-2-pyrimidinyle, un 4-pyrimidinyle, un 5-pyrimidinyle, un 2-pyrazinyle ;

ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques, leurs solvats et/ou leurs hydrates.

Plus particulièrement, on préfère les composés de formule (I) dans laquelle :

- n est 1 ;
 - p est 1 ;
 - R₁ est en position -2- ou -3- du phényle et représente un radical trifluorométhyle et R₂ représente un atome d'hydrogène ;
 - R₃ représente un hydroxy, un aminométhyle, un diméthylamino ou un aminocarbonyl ; ou bien, R₃ constitue une double liaison entre l'atome de carbone auquel il est lié et l'atome de carbone voisin du cycle pipéridine ;
 - R₄ représente un 2-pyrazinyle, un 4-pyrimidinyle, un 3(2*H*)-pyridazinone-5-yle ;
- ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques, leurs solvats et/ou leurs hydrates.

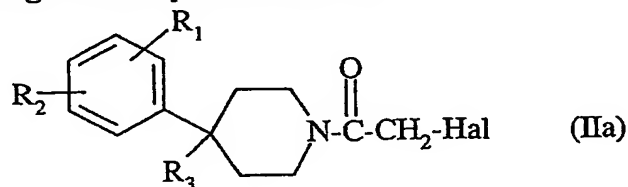
Les composés suivants :

- 1-[4-(aminométhyl)-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1-pipéridinyl]-2-[4-(2-pyrazinyl)-1-pipérazinyl]-1-éthanone ;
- 5-[4-[2-[4-hydroxy-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1-pipéridinyl]-2-oxoéthyl]-1-pipérazinyl]-3(2*H*)-pyridazinone ;
- 1-[4-hydroxy-4-[2-(trifluorométhyl)phényl]-1-pipéridinyl]-2-[4-(2-pyrazinyl)-1-pipérazinyl]-1-éthanone ;
- 2-[4-(4-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-1-[4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-3,6-dihydro-1(2*H*)-pyridinyl]-1-éthanone ;
- 2-[4-(2-pyrazinyl)-1-pipérazinyl]-1-[4-[2-(trifluorométhyl)phényl]-3,6-dihydro-1(2*H*)-pyridinyl]-1-éthanone ;
- 1-[2-[4-(2-pyrazinyl)-1-pipérazinyl]acétyl]-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-4-pipéridinecarboxamide ;
- 1-[4-(diméthylamino)-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1-pipéridinyl]-2-[4-(2-pyrazinyl)-1-pipérazinyl]-1-éthanone ;
- 1-[4-hydroxy-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1-pipéridinyl]-2-[4-(2-pyrazinyl)-1-pipérazinyl]-1-éthanone ;

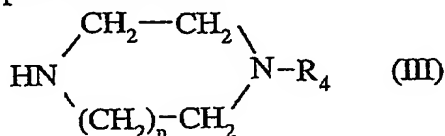
ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques, leurs solvats et/ou hydrates sont tout particulièrement préférés.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention a pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I) dans laquelle $n = 1$, caractérisé en ce que :

a1) on fait réagir un composé de formule :



dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 sont tels que définis pour un composé de formule (I) et Hal représente un atome d'halogène, le chlore ou le brome de préférence, étant entendu que lorsque R_3 contient une fonction hydroxyle ou amine, ces fonctions peuvent être protégées, avec un composé de formule :



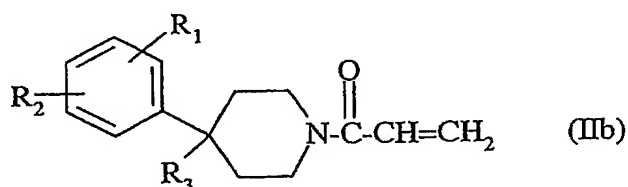
dans laquelle p et R_4 sont tels que définis pour un composé de formule (I) ;

b1) et, après déprotection éventuelle des fonctions hydroxyle ou amine contenues dans R_3 , on obtient le composé de formule (I).

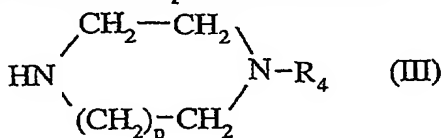
Eventuellement, on transforme le composé de formule (I) en l'un de ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

Selon un autre de ses aspects la présente invention a pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I) dans laquelle $n = 2$, caractérisé en ce que :

a2) on fait réagir un composé de formule :



dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 sont tels que définis pour un composé de formule (I), étant entendu que lorsque R_3 contient une fonction hydroxyle ou amine, ces fonctions peuvent être protégées, avec un composé de formule :



dans laquelle p et R₄ sont tels que définis pour un composé de formule (I) ;

b2) et, après déprotection éventuelle des fonctions hydroxyle ou amine contenues dans R₃, on obtient le composé de formule (I).

5 Eventuellement, on transforme le composé de formule (I) en l'un de ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

Les groupes O-protecteurs éventuellement utilisés pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle R₃ contient un hydroxyle sont les groupes O-protecteurs classiques bien connus de l'homme de l'art tels que, par exemple, le tétrahydropyran-2-yle ou le *tert*-butyldiméthylsilyle.

10 Les groupes N-protecteurs éventuellement utilisés pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle R₃ contient une amine sont les groupes N-protecteurs classiques bien connus de l'homme de l'art tels que, par exemple, le groupe *tert*-butyloxycarbonyl ou benzyloxycarbonyl.

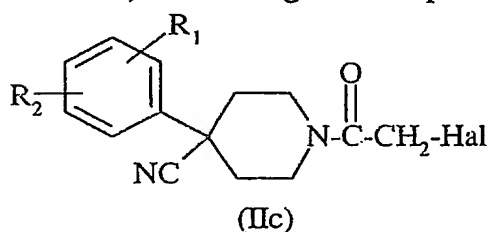
15 A l'étape a1) ou à l'étape a2), lorsqu'on fait réagir un composé de formule (IIa) ou (IIb) avec un composé de formule (III), la réaction s'effectue en présence d'une base choisie parmi les bases organiques telles que la triéthylamine, la N,N-diisopropyléthylamine ou la N-méthylmorpholine ou parmi les carbonates ou bicarbonates de métal alcalin tels que le carbonate de potassium, le carbonate de sodium ou le bicarbonate de sodium et en l'absence ou en présence d'un iodure de métal alcalin tel que l'iodure de potassium ou l'iodure de sodium. La réaction s'effectue dans un solvant tel que l'acétonitrile, le N,N-diméthylformamide, le toluène ou le propan-2-ol et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

25 Eventuellement, à l'étape b1) ou à l'étape b2), la déprotection des fonctions hydroxyle ou amine contenues dans R₃, s'effectue selon les méthodes classiques bien connues de l'homme de l'art.

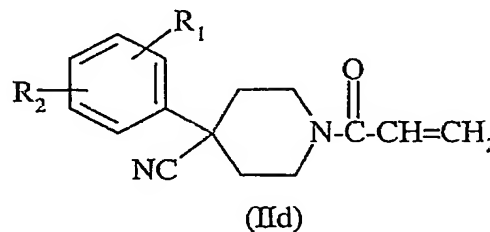
Selon une variante du procédé et lorsque R₃ représente un groupe -CH₂NR₁₂R₁₃ dans lequel R₁₂ et R₁₃ représentent chacun l'hydrogène :

a3) on fait réagir un composé de formule :

30

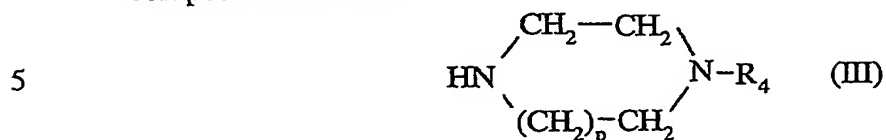


ou

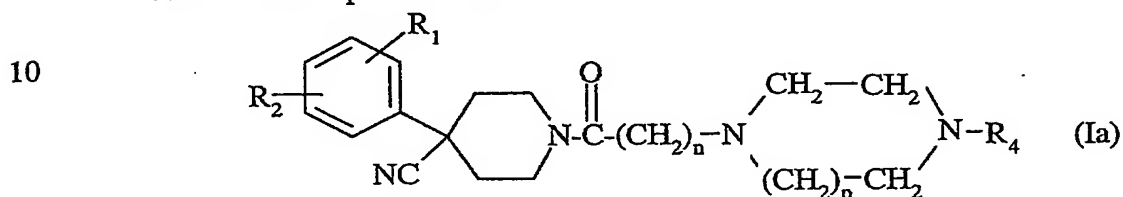


35

dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis pour un composé de formule (I), et Hal représente un atome d'halogène, de préférence le chlore ou le brome, avec un composé de formule :



dans laquelle p et R_4 sont tels que définis pour un composé de formule (I), pour obtenir un composé de formule :



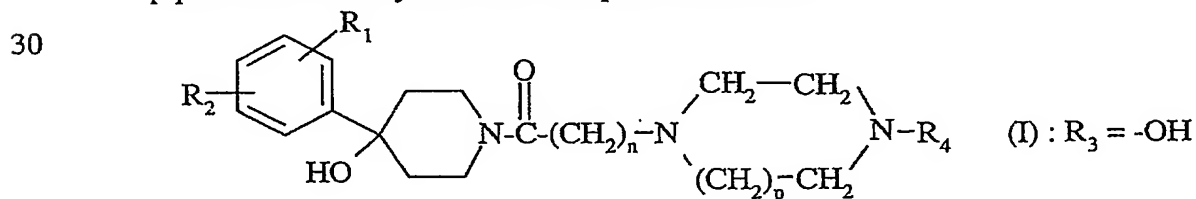
15 b3) on réduit le groupe cyano du composé de formule (Ia) pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle $R_3 = \text{CH}_2\text{NH}_2$.

Eventuellement, on transforme le composé de formule (I) en l'un de ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

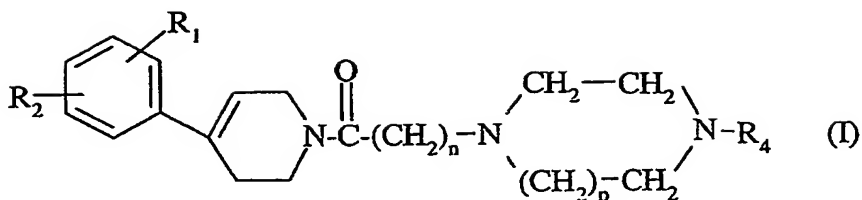
20 A l'étape a3), la réaction entre le composé de formule (IIc) ou (IId) et le composé de formule (III) s'effectue comme précédemment décrit à l'étape a1) ou a2) du procédé selon l'invention.

25 A l'étape b3), la réduction du groupe cyano du composé de formule (Ia) s'effectue selon les méthodes classiques. Ainsi, par exemple, la réduction s'effectue par hydrogénation, en présence d'un catalyseur tel que le nickel de Raney® ou le rhodium sur alumine, et en présence d'ammoniaque, dans un solvant tel que le méthanol, le N,N-diméthylformamide ou le tétrahydrofurane ou un mélange de ces solvants et à une température comprise entre la température ambiante et 60°C.

Selon une autre variante du procédé et lorsque R_3 constitue une double liaison entre l'atome de carbone auquel il est lié et l'atome de carbone voisin du cycle pipéridine on déshydrate un composé de formule :



35 dans laquelle R_1 , R_2 , n , p et R_4 sont tels que définis pour un composé de formule (I), pour obtenir un composé de formule :



5

Eventuellement, on transforme le composé de formule (I) en l'un de ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

La déshydratation s'effectue en utilisant par exemple un mélange acide acétique/acide chlorhydrique ou un mélange acide acétique/acide sulfurique, à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant utilisé. On peut également effectuer la réaction en utilisant l'acide p-toluènesulfonique, dans un solvant tel que le toluène et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux.

Un composé de formule (I) dans laquelle R_3 représente un groupe $-\text{CH}_2\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ dans lequel $\text{R}_{12} = \text{H}$ et $\text{R}_{13} = (\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyle}$ peut également être préparé par réaction d'un composé de formule (I) dans laquelle $\text{R}_3 = -\text{CH}_2\text{NH}_2$ avec un halogénure de $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyle}$, en présence d'une base telle qu'un carbonate de métal alcalin comme le carbonate de potassium ou un hydruure de métal alcalin comme l'hydruure de sodium, dans un solvant tel que l'acétonitrile, le N,N-diméthylformamide ou le tétrahydrofurane et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant. Par une réaction identique on prépare les composés de formule (I) dans laquelle R_{12} et R_{13} représentent chacun un $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyle}$ semblable ou différent.

Un composé de formule (I) dans laquelle R_3 représente un groupe $-\text{CH}_2\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ dans lequel $\text{R}_{12} = \text{H}$ ou $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyle}$ et $\text{R}_{13} = (\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyle}$, un groupe $-(\text{CH}_2)_q\text{-OH}$ ou respectivement un groupe $-(\text{CH}_2)_q\text{-S-CH}_3$, peut également être préparé par réaction d'un composé de formule (I) dans laquelle $\text{R}_3 = -\text{CH}_2\text{-NHR}_{12}$ avec une aldéhyde de formule $\text{OHC-(C}_1\text{-C}_3)\text{alkyle}$, $\text{OHC-(CH}_2)_{q-1}\text{-OH}$ ou respectivement $\text{OHC-(CH}_2)_{q-1}\text{-S-CH}_3$, en présence d'un agent réducteur tel que le borohydrure de sodium ou le triacétoxyborohydrure de sodium et en présence d'un acide tel que l'acide acétique, dans un solvant tel que le dichlorométhane ou le tétrahydrofurane et à une température comprise entre 0°C et la température ambiante.

Un composé de formule (I) dans laquelle R_3 représente un groupe $-\text{CH}_2\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ dans lequel R_{12} et R_{13} ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent l'aziridine peut également se préparer par cyclisation d'un composé intermédiaire correspondant dans lequel R_3 représente un groupe $-\text{CH}_2\text{NH-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$

Cl, en présence d'une base telle qu'un carbonate de métal alcalin comme le carbonate de potassium, et en présence d'un iodure alcalin tel que l'iodure de potassium, dans un solvant comme l'acétonitrile et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant ; le composé intermédiaire correspondant se prépare par réaction d'un composé de formule (I) dans laquelle $R_3 = -CH_2NH_2$ avec du chloroacétaldéhyde selon la méthode précédemment décrite.

Un composé de formule (I) dans laquelle R_3 représente un groupe $-CH_2NR_{12}R_{13}$ dans lequel R_{12} et R_{13} ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent l'azétidine, la pyrrolidine ou respectivement la morpholine peut également se préparer par réaction d'un composé de formule (I) dans laquelle $R_3 = -CH_2NH_2$ avec un composé de formule $Hal-(CH_2)_3-Hal$, $Hal-(CH_2)_4-Hal$ ou, respectivement, $Hal-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-Hal$, dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, de préférence le chlore ou le brome, en présence d'une base telle qu'un carbonate de métal alcalin comme le carbonate de potassium et en présence d'un iodure alcalin tel que l'iodure de potassium, dans un solvant comme l'acétonitrile, l'éthylène glycol ou un mélange de ces solvants et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

Un composé de formule (I) dans laquelle R_3 représente un groupe $-CH_2NR_8CONR_{14}R_{15}$ dans lequel $R_8 = R_{14} = R_{15} = H$ peut également se préparer par réaction d'un composé de formule (I) dans laquelle $R_3 = -CH_2NH_2$ avec du triméthylsilylisocyanate, dans un solvant tel que le dichlorométhane, à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant, suivie d'une hydrolyse en milieu acide.

Un composé de formule (I) dans laquelle R_3 représente un groupe $-CONR_{16}R_{17}$ peut également se préparer par réaction d'un composé intermédiaire correspondant dans lequel R_3 représente un carboxy avec un composé de formule $HNR_{16}R_{17}$ selon les méthodes classiques du couplage peptidique ; le composé intermédiaire correspondant se prépare selon les méthodes classiques par traitement acide ou basique d'un composé de formule (I) dans laquelle R_3 représente un (C_1-C_4) alcoxycarbonyle ou par réaction d'un composé de formule (Ia) avec une base forte comme un hydroxyde de métal alcalin tel que l'hydroxyde de potassium, dans un solvant tel que le toluène ou l'éthylène glycol à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

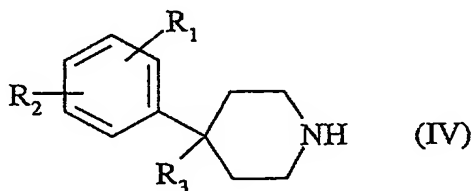
Un composé de formule (I) dans laquelle R_3 représente un groupe $-NR_8COR_9$ dans lequel $R_9 = -(CH_2)_m-NR_6R_7$ peut également se préparer par réaction d'un composé intermédiaire correspondant dans lequel R_3 représente un groupe

-NR₈CO(CH₂)_m-Hal, et Hal représente un atome d'halogène, de préférence le chlore, avec un excès d'un composé de formule HNR₆R₇, dans un solvant tel que le dichlorométhane, l'éthanol et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant ; le composé intermédiaire correspondant se prépare par réaction d'un composé de formule (I) dans laquelle R₃ = -NHR₈ avec un composé de formule Hal-CO-(CH₂)_m-Hal dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, de préférence le chlore ou le brome, en présence d'une base telle que la triéthylamine ou la N,N-diisopropyléthylamine, dans un solvant tel que le dichlorométhane et à une température comprise entre 0°C et la température ambiante.

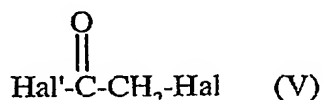
Les composés de formule (I) ainsi obtenus peuvent être ultérieurement séparés du milieu réactionnel et purifiés selon les méthodes classiques, par exemple par cristallisation ou chromatographie.

Les composés de formule (I) ainsi obtenus sont isolés sous forme de base libre ou de sel, selon les techniques classiques.

Les composés de formule (IIa) se préparent par réaction d'un dérivé de pipéridine de formule :

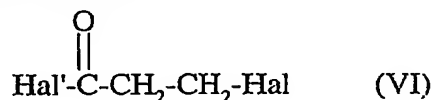


dans laquelle R₁, R₂ et R₃ sont tels que définis pour un composé de formule (I), avec un composé de formule :



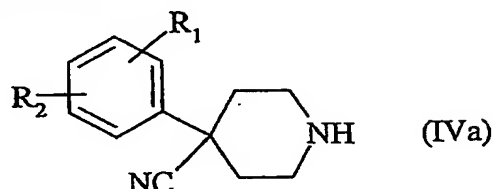
dans laquelle Hal et Hal' représentent chacun indépendamment un atome d'halogène, de préférence le chlore ou le brome. La réaction s'effectue en présence d'une base telle que la triéthylamine, la N,N-diisopropyléthylamine ou la N-méthylmorpholine, dans un solvant tel que le dichlorométhane, le chloroforme, le tétrahydrofurane, le dioxane ou un mélange de ces solvants et à une température comprise entre 0°C et la température ambiante.

Les composés de formule (IIb) se préparent par réaction du composé de formule (IV) avec un composé de formule :



dans laquelle Hal et Hal' sont tels que définis ci-dessus, dans les conditions opératoires ci-dessus mentionnées.

De même, on prépare les composés de formule (IIc) ou respectivement (IId) par réaction d'un composé de formule :

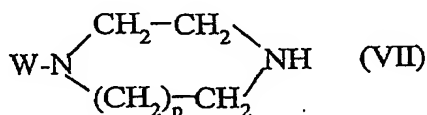


10 dans laquelle R₁ et R₂ sont tels que définis pour un composé de formule (I), avec un composé de formule (V) ou respectivement (VI) selon les mêmes conditions opératoires que ci-dessus.

Les composés de formule (V) ou (VI) sont commerciaux, connus ou se préparent selon des méthodes connues.

15 Les composés de formule (III) sont commerciaux ou préparés selon des méthodes connues telles que celles décrites dans J. Org. Chem., 1953, 18, 1484-1488, J. Med. Chem., 1978, 21 (6), 536-542, Chem. Pharm. Bull., 1991, 39 (9), 2288-2300, Tetrahedron Letters, 1998, 39, 617-620 ou dans WO 97/28129.

Par exemple, on prépare un composé de formule (III) par réaction d'un composé de formule :



dans laquelle p est tel que défini pour un composé de formule (I) et W représente l'hydrogène ou un groupe N-protecteur, avec un composé de formule :



dans laquelle R₄ est tel que défini pour un composé de formule (I) et Hal représente un atome d'halogène, de préférence le chlore, le brome ou l'iode.

30 La réaction s'effectue en présence ou en l'absence de base, dans un solvant inerte tel que l'éthanol, le propan-2-ol, le n-butanol, l'acétonitrile ou le toluène et à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant. Lorsqu'on utilise une base, celle-ci est choisie parmi les bases organiques telles que la diisopropyléthylamine ou parmi les carbonates de métal alcalin tel que le carbonate de sodium ou de potassium. En l'absence de base, la réaction s'effectue en utilisant un excès du composé de formule (VII). La réaction peut également s'effectuer sans

35 solvant par chauffage du mélange des composés (VII) et (VIII) à des températures de l'ordre de 140°C et 180°C.

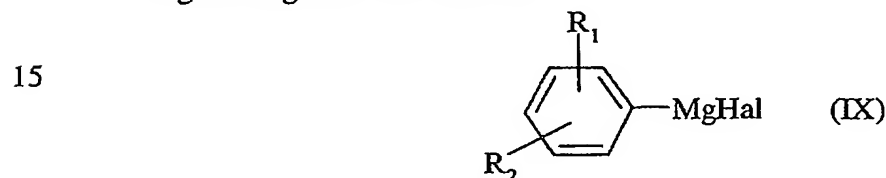
Le cas échéant, lorsque W représente un groupe N-protecteur, on l'élimine selon les méthodes classiques et on obtient les composés de formule (III) attendus.

Les composés de formule (VII) ou de formule (VIII) sont connus ou se préparent selon des méthodes connues.

5 Les composés de formule (IV) sont commerciaux, connus ou se préparent selon des méthodes connues telles que celles décrites dans EP-0 474 561, EP-0 673 928 ou WO 96/23787.

10 Les composés de formule (IV) sont généralement préparés sous forme protégée sur l'atome d'azote de la pipéridine ; après une étape de déprotection, on obtient les composés de formule (IV) eux-mêmes.

Particulièrement, on prépare un composé de formule (IV) dans laquelle R₃ représente un groupe -OR₅ dans lequel R₅ = H par réaction d'un dérivé organomagnésien de formule :



20 dans laquelle R₁ et R₂ sont tels que définis pour un composé de formule (I) et Hal représente un atome d'halogène, le brome de préférence, avec la 1-benzyl-4-pipéridinone, dans un solvant tel que l'éther diéthylique ou le tétrahydrofurane, à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

25 Les dérivés organomagnésiens de formule (IX) se préparent selon les méthodes classiques bien connues de l'homme de l'art à partir des dérivés halogénés correspondants.

A partir des composés de formule (IV) dans laquelle R₃ = -OH on prépare les composés de formule (IV) dans laquelle R₃ = OR₅ dans lequel R₅ représente un (C₁-C₄)alkyle ou respectivement un (C₁-C₄)alkylcarbonyle par réaction d'alkylation ou respectivement d'acylation selon les méthodes connues de l'homme de l'art.

30 Les composés de formule (IV) dans laquelle R₃ = -OH et qui portent un groupe protecteur sur l'atome d'azote de la pipéridine, peuvent subir une réaction de Ritter par action de l'acétonitrile, en milieu acide, pour préparer les composés de formule (IV) dans laquelle R₃ = -NHCOCH₃, selon la méthode décrite dans EP-0 474 561. Par hydrolyse en milieu acide fort, on prépare ensuite les composés de formule (IV) dans laquelle R₃ = -NR₆R₇ dans lequel R₆ = R₇ = H. Selon les méthodes décrites dans EP-

35

0 673 928 ou WO 96/23787, on prépare les composés de formule (IV) dans laquelle $R_3 = -NR_6R_7$ dans lequel R_6 et/ou R_7 représente un (C_1-C_4) alkyle.

5 Les composés de formule (IV) dans laquelle $R_3 = -NR_8COR_9$ dans lequel R_9 est un (C_1-C_4) alkyle, ou bien $R_3 = -NR_8CONR_{10}R_{11}$, ou bien $R_3 = -CH_2NR_{12}R_{13}$ dans lequel R_{12} et R_{13} représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C_1-C_4) alkyle, ou bien $R_3 = -CH_2NR_8CONR_{14}R_{15}$, ou bien $R_3 = (C_1-C_4)$ alcoxycarbonyle, ou bien $R_3 = -CONR_{16}R_{17}$ se préparent selon les méthodes décrites dans WO 96/23787.

10 Un composé de formule (IV) dans laquelle $R_3 = -CH_2NR_{12}R_{13}$ dans lequel $R_{12} = R_{13} = H$ se prépare à partir d'un composé de formule (IVa) selon la méthode précédemment décrite pour un composé de formule (I).

Un composé de formule (IV) dans laquelle $R_3 = -NR_8COR_9$ dans lequel $R_9 = -(CH_2)_mNR_6R_7$ se prépare selon la méthode précédemment décrite pour un composé de formule (I).

15 Un composé de formule (IV) dans laquelle $R_3 = -CH_2NR_{12}R_{13}$ dans lequel $R_{12} = H$ ou (C_1-C_4) alkyle et $R_{13} = (C_1-C_4)$ alkyle, un groupe $-(CH_2)_q-OH$ ou un groupe $-(CH_2)_q-S-CH_3$ se prépare selon la méthode précédemment décrite pour un composé de formule (I).

20 Un composé de formule (IV) dans laquelle $R_3 = -CH_2NR_{12}R_{13}$ dans lequel R_{12} et R_{13} ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent l'aziridine, l'azétidine, la pyrrolidine ou la morpholine se prépare selon les méthodes précédemment décrites pour un composé de formule (I).

25 Un composé de formule (IV) dans laquelle $R_3 = -CONR_{16}R_{17}$ dans lequel $R_{16} = R_{17} = H$ peut aussi se préparer par réaction d'un composé de formule (IVa), protégé sur l'atome d'azote de la pipéridine, avec le peroxyde d'hydrogène, en présence d'une base forte comme un hydroxyde de métal alcalin tel que l'hydroxyde de sodium et d'un catalyseur de transfert de phase tel qu'un sel d'ammonium quaternaire substitué, le chlorure de trioctylméthylammonium par exemple, dans un solvant tel que le toluène en mélange avec de l'eau, à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

30 Les composés de formule (IVa) se préparent selon des méthodes connues telles que celles décrites dans Bioorg. Med. Chem. Lett., 1999, 9, 3273-3276 et dans J. Med. Chem., 1999, 42 (23), 4778-4793.

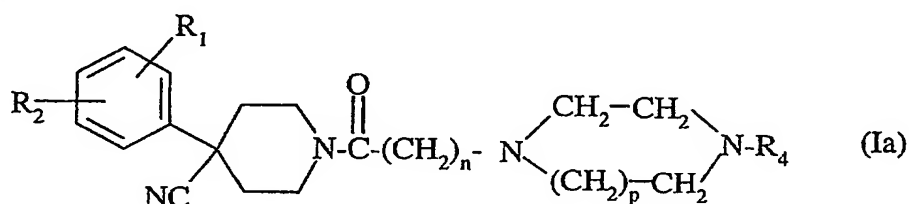
35 Au cours de l'une quelconque des étapes de préparation des composés de formule (I), ou des composés intermédiaires de formule (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (III), (IV) il peut être nécessaire et/ou souhaitable de protéger les groupes fonctionnels réactifs

ou sensibles, tels que les groupes amine, hydroxyle ou carboxy, présents sur l'une quelconque des molécules concernées. Cette protection peut s'effectuer en utilisant les groupes protecteurs conventionnels, tels que ceux décrits dans Protective Groups in Organic Chemistry, J.F.W. McOmie, Ed. Plenum Press, 1973, dans Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene et P.G.M. Wutts, Ed. John Wiley et sons, 1991 ou dans Protecting Groups, Kocienski P.J., 1994, Georg Thieme Verlag. L'élimination des groupes protecteurs peut s'effectuer à une étape ultérieure opportune en utilisant les méthodes connues de l'homme de l'art et qui n'affectent pas le reste de la molécule concernée.

Les groupes N-protecteurs éventuellement utilisés sont les groupes N-protecteurs classiques bien connus de l'homme de l'art tels que par exemple le groupe *tert*-butoxycarbonyl, fluorénylméthoxycarbonyl, benzyle, benzhydrylidène ou benzyloxycarbonyl.

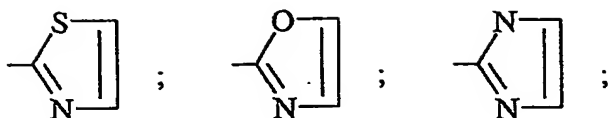
Les composés de formule (Ia) sont nouveaux et font partie de l'invention.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, l'invention a pour objet des composés de formule :

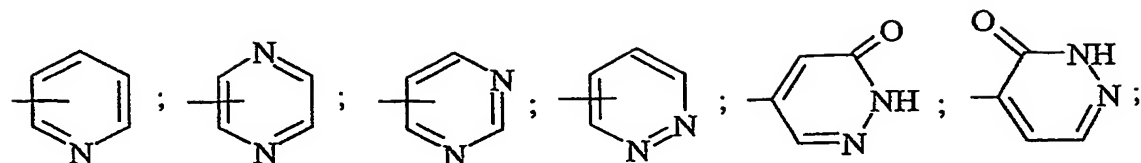


dans laquelle :

- n est 1 ou 2 ;
- p est 1 ou 2 ;
- R₁ représente un atome d'hydrogène ; un atome d'halogène ; un radical trifluorométhyle ; un (C₁-C₄)alkyle ; un (C₁-C₄)alcoxy ;
- R₂ représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène ;
- à la condition que R₁ et R₂ ne représentent pas simultanément un atome d'hydrogène ;
- R₄ représente un groupe aromatique choisi parmi :



5



10

lesdits groupes aromatiques étant non substitués, mono- ou disubstitués par un substituant choisi indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle ; un (C₁-C₄)alcoxy ; un radical trifluorométhyle ; ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques.

Les PREPARATIONS et EXEMPLES suivants illustrent l'invention sans toute fois la limiter.

15

Dans les Préparations et dans les Exemples on utilise les abréviations suivantes :

éther : éther diéthylique

éther iso : éther diisopropylique

DMSO : diméthylsulfoxyde

DMF : N,N-diméthylformamide

THF : tétrahydrofurane

20

DCM : dichlorométhane

AcOEt : acétate d'éthyle

DIPEA : diisopropyléthylamine

TFA : acide trifluoroacétique

BOP : benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino)phosphoniumhexafluoro

25

phosphate

PyBOP : benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate

Ether chlorhydrique 2N : solution 2N d'acide chlorhydrique dans l'éther diéthylique

F : point de fusion

30

TA : température ambiante

Eb : température d'ébullition

CLHP : chromatographie liquide haute performance

Silice H : gel de silice 60 H commercialisé par Merck (DARMSTAD)

35

Solution tampon pH = 2 : solution de 16,66 g de KHSO₄ et 32,32 g de K₂SO₄ dans 1 litre d'eau.

Les spectres de résonance magnétique du proton (RMN ^1H) sont enregistrés à 200 MHz dans du DMSO- d_6 , en utilisant le pic du DMSO- d_6 comme référence. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en parties par million (ppm). Les signaux observés sont exprimés ainsi : s : singulet ; se : singulet élargi ; d : doublet ; d.d : doublet dédoublé ; t : triplet ; td : triplet dédoublé ; q : quadruplet ; m : massif ; mt : multiplet.

Les spectres RMN confirment les structures des composés.

Les composés selon l'invention sont analysés par couplage LC/UV/MS (chromatographie liquide/détection UV/spectrométrie de masse).

Pour les composés on vérifie que leur spectre de masse obtenus en mode Electrospray positif (ESI+) sont compatibles avec la masse molaire calculée.

Les spectres de masse des composés selon l'invention présentent, en général, comme pic de base l'ion moléculaire MH^+ .

PREPARATIONS

1. Préparations des composés de formules (IV) et (IVa).

Préparation 1.1

Chlorhydrate de 4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-4-pipéridinol.

(IV), HCl : $\text{R}_1 = 3\text{-CF}_3$; $\text{R}_2 = \text{H}$; $\text{R}_3 = \text{-OH}$.

A) Chlorhydrate de 1-benzyl-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-4-pipéridinol.

On chauffe à 30°C un mélange de 180 g de magnésium dans 2670 ml de THF, ajoute 33 ml d'une solution de 1670 g de 1-bromo-3-(trifluorométhyl)benzène dans 1330 ml de THF, puis lentement le reste de la solution de manière à atteindre puis à maintenir le reflux du THF, et laisse 2 heures à reflux sous agitation. On ajoute ensuite lentement une solution de 1000 g de 1-benzyl-4-pipéridinone dans 3200 ml de THF et chauffe à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel, en 30 minutes, sur une solution de 1870 g de chlorure d'ammonium dans 6700 ml d'eau et laisse 2 heures sous agitation à $20\text{-}25^\circ\text{C}$. Après décantation, on lave la phase organique par 5330 ml d'eau et évapore le solvant sous vide. On reprend le résidu dans 5330 ml d'éther, ajoute lentement une solution de 210 g d'HCl gaz dans 800 ml de propan-2-ol en maintenant la température inférieure à 25°C , laisse 40 minutes sous agitation et essore les cristaux formés. On reprend les cristaux dans 2000 ml d'éther et essore à nouveau. On obtient 1080 g du produit attendu après recristallisation dans le mélange propan-2-ol/EtOH (70/30 ; v/v).

B) Chlorhydrate de 4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-4-pipéridinol.

On hydrogène, à 50°C et sous 2 bars de pression, un mélange de 1000 g du composé obtenu à l'étape précédente et 83 g de palladium sur charbon à 10 % (50 %

d'humidité) dans 2910 ml d'EtOH et 2910 ml de MeOH. On filtre le catalyseur, le lave deux fois par 660 ml de MeOH et concentre sous vide le filtrat et les jus de lavages. On reprend le résidu dans 3320 ml d'éther et laisse 1 heure 30 minutes sous agitation à TA. On essore le précipité formé, le lave par 280 ml d'éther et le sèche sous vide à 40°C. On obtient 726 g du produit attendu.

Préparation 1.2

4-Méthoxy-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]pipéridine.

(IV) : $R_1 = 3\text{-CF}_3$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{-OCH}_3$.

A) 4-Hydroxy-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1-pipéridinecarboxylate de *tert*-butyle.

A une solution de 20 g du composé obtenu à la Préparation 1.1 dans 80 ml de DCM on ajoute, à TA, 17,92 g de triéthylamine puis, en goutte à goutte, une solution de 16,3 g de di-*tert*-butyldicarbonate dans 20 ml de DCM et laisse 18 heures sous agitation à TA. On ajoute de l'eau au mélange réactionnel, extrait au DCM, lave la phase organique à l'eau, par une solution à 5 % de KHSO_4 , sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On obtient 13 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange éther iso/hexane.

B) 4-Méthoxy-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1-pipéridinecarboxylate de *tert*-butyle.

A une solution de 2 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 15 ml de DMF et 20 ml de THF, on ajoute, par portions et à TA, 0,277 g d'hydruure de sodium à 60 % dans l'huile et laisse 40 minutes sous agitation. On ajoute ensuite 1,3 g d'iodure de méthyle et laisse 2 heures sous agitation. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On obtient 2 g du produit attendu sous forme d'huile jaune.

C) 4-Méthoxy-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]pipéridine.

On laisse 1 heure sous agitation à TA, un mélange de 2 g du composé obtenu à l'étape précédente et 5 ml de TFA dans 15 ml de DCM. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu au DCM, lave la phase organique par une solution à 5 % de Na_2CO_3 , sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On obtient 1,7 g du produit attendu sous forme d'huile orange.

Préparation 1.3

N,N-diméthyl-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-4-pipéridineamine.

(IV) : $R_1 = 3\text{-CF}_3$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{-N(CH}_3)_2$.

A) 1-Benzyl-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-4-pipéridinol.

On refroidit au bain de glace, une solution de 20 g du composé obtenu à la Préparation 1.1 (base libre) et 11,305 ml de triéthylamine dans 200 ml de DCM, ajoute, goutte à goutte, 11 ml de bromure de benzyle et laisse une nuit sous agitation à TA. On concentre sous vide, reprend le résidu par une solution saturée de K_2CO_3 , extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution saturée de K_2CO_3 , par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On reprend le résidu huileux au pentane et essore le précipité formé. On obtient 17 g du produit attendu.

B) N-[1-Benzyl-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-4-pipéridinyl]acétamide.

On refroidit au bain de glace 60 ml d' H_2SO_4 concentré, ajoute, en goutte à goutte et en gardant la température du milieu réactionnel inférieur à $30^\circ C$, une solution de 16 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 120 ml d'acétonitrile et laisse une nuit sous agitation en laissant remonter la température à TA. On verse le mélange réactionnel sur de la glace, alcalinise par ajout d'une solution de NaOH concentrée et essore le précipité formé. On dissout le précipité dans du DCM, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On obtient 9,7 g du produit attendu après cristallisation dans l'acétonitrile.

C) 1-Benzyl-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-4-pipéridineamine.

On chauffe à $150^\circ C$ pendant une nuit un mélange de 9,6 g du composé obtenu à l'étape précédente, 250 ml d'une solution d'HCl concentrée et 250 ml d'eau. On concentre sous vide la moitié du mélange réactionnel, alcalinise la phase aqueuse acide résultante par ajout d'une solution de NaOH concentrée, extrait au DCM, sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On obtient 8,1 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

D) 1-Benzyl-N,N-diméthyl-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-4-pipéridineamine.

A un mélange de 8,1 g du composé obtenu à l'étape précédente, 3,5 ml d'une solution de formaldéhyde à 37 % dans l'eau et 10 ml d'acide acétique dans 250 ml de THF, on ajoute, à TA et par portions, 50 g de triacétoxyborohydrure de sodium et laisse une nuit sous agitation à TA. On ajoute 200 ml de MeOH, chauffe à $70^\circ C$ pendant 1 heure et concentre le mélange réactionnel sous vide. On reprend le résidu par une solution de NaOH 1N, extrait au DCM, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 8,7 g du produit attendu sous forme d'huile qui se solidifie.

E) N,N-diméthyl-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-4-pipéridineamine.

On laisse 1 heure sous agitation à TA un mélange de 8,2 g du composé obtenu à l'étape précédente, 5 g de formiate d'ammonium et 2 g de palladium sur charbon à

10 % dans 100 ml de MeOH. On filtre le catalyseur et concentre le filtrat sous vide. On reprend le résidu par une solution saturée de K_2CO_3 , extrait à l'AcOEt, sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On obtient 4,8 g du produit attendu.

5 Préparation 1.4

Chlorhydrate de 4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-4-pipéridinecarbonitrile.

(IVa), HCl : $R_1 = 3-CF_3$; $R_2 = H$.

A) 2-(2,2-diéthoxyéthyl)-4,4-diéthoxy-2-[3-(trifluorométhyl)phényl]butanenitrile.

10 On laisse 5 minutes à TA sous agitation un mélange de 30 g de 3-(trifluorométhyl)phénylacétonitrile et 14,4 g d'amidure de sodium dans 400 ml de toluène, ajoute 66 ml de bromoacétaldéhyde diéthylacétal puis chauffe à 60°C pendant 3 heures. On concentre sous vide, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'éther, sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice H en éluant par le mélange DCM/AcOEt (100/5 ; v/v). On obtient 26 g du produit attendu.

15 B) 4-Oxo-2-(2-oxoéthyl)-2-[3-(trifluorométhyl)phényl]butanenitrile.

On laisse 1 heure sous agitation à 50°C un mélange de 23,9 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 90 ml d'acide formique. On ajoute de l'eau au mélange réactionnel, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution de $NaHCO_3$ à 10 %, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On obtient 16 g du produit attendu que l'on utilise immédiatement à l'étape suivante.

20 C) Chlorhydrate de 1-benzyl-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-4-pipéridinecarbonitrile.

On laisse une nuit sous agitation à TA un mélange de 16 g du composé obtenu à l'étape précédente, 6,25 ml de benzylamine, 48,6 g de triacétoxyborohydrure de sodium et 5 gouttes d'acide acétique dans 150 ml de DCM. On ajoute ensuite, goutte à goutte, 40 ml de MeOH puis chauffe à 60°C pendant 1 heure. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution de $NaHCO_3$ à 10 %, à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On reprend le résidu dans une solution saturée d'HCl gaz dans l'éther et essore le précipité formé. On obtient 18 g du produit attendu.

30 D) Chlorhydrate de 4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-4-pipéridinecarbonitrile.

On hydrogène pendant 3 heures, à TA et sous pression atmosphérique, un mélange de 2 g du composé obtenu à l'étape précédente et 0,2 g de palladium sur charbon à 10 % dans 30 ml de MeOH. On filtre le catalyseur sur Célide® et concentre sous vide le filtrat. On obtient 1,5 g du produit attendu.

35 On peut également préparer ce composé en suivant les trois étapes ci-après :

A') Bis(2-chloroéthyl)carbamate de *tert*-butyle.

A un mélange de 106 g de chlorhydrate de N,N-bis-(2-chloroéthyl)amine et 130 g de di-*tert*-butyldicarbonate dans 1500 ml de DCM, on ajoute, en goutte à goutte, à TA et en 1 heure 30 minutes, 83 ml de triéthylamine, puis laisse une nuit sous agitation à TA. On lave le mélange réactionnel à l'eau, sèche la phase organique sur Na₂SO₄ et évapore sous vide. On obtient 150 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

B') 4-Cyano-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1-pipéridine carboxylate de *tert*-butyle.

A une suspension de 56 g d'hydruure de sodium à 60 % dans l'huile dans 750 ml de DMSO et 250 ml de THF, on ajoute, en goutte à goutte, sous atmosphère inerte et à TA, une solution de 120 g de 3-(trifluorométhyl)phénylacétonitrile dans 250 ml de DMSO, puis, lentement, une solution de 150 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 250 ml de DMSO et chauffe à 60°C pendant une nuit. On verse le mélange réactionnel dans un mélange glace/H₂O, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na₂SO₄ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant au DCM puis par le mélange DCM/AcOEt (80/20 ; v/v). On obtient 191 g du produit attendu qui cristallise, F = 72-73°C.

C') Chlorhydrate de 4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-4-pipéridinecarbonitrile.

On laisse 4 heures sous agitation à TA un mélange de 115 g du composé obtenu à l'étape précédente, 500 ml d'une solution d'HCl 2N dans l'éther et 150 ml de MeOH. On essore le produit cristallisé formé et le sèche. On obtient 75 g du produit attendu, F = 259°C.

Préparation 1.5

[4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-4-pipéridinyl]méthylcarbamate de *tert*-butyle.

(IV) : R₁ = 3-CF₃ ; R₂ = H ; R₃ = -CH₂NH-COOC(CH₃)₃.

A) [1-Benzyl-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-4-pipéridinyl]méthylamine.

On hydrogène pendant une nuit, à TA et à pression atmosphérique, un mélange de 1,5 g du composé obtenu à l'étape C de la Préparation 1.4, 0,15 g de Nickel de Raney[®] et 5 ml d'ammoniaque dans 20 ml de MeOH. On filtre le catalyseur et concentre sous vide le filtrat. On obtient 1,45 g du produit attendu.

B) [1-Benzyl-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-4-pipéridinyl]méthylcarbamate de *tert*-butyle.

On chauffe à 40°C un mélange de 1,45 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 20 ml d'AcOEt, ajoute 0,9 g de di-*tert*-butyldicarbonate puis chauffe à reflux pendant 30 minutes. Après refroidissement à TA, on ajoute de l'eau, extrait à l'AcOEt,

sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On obtient 1,86 g du produit attendu.

C) 4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-4-pipéridinyl]méthylcarbamate de *tert*-butyle.

On hydrogène pendant une nuit, à TA et à pression atmosphérique, un mélange de 1,8 g du composé obtenu à l'étape précédente et 0,18 g de palladium sur charbon à 10 % dans 20 ml de MeOH. On filtre le catalyseur et concentre sous vide le filtrat. On obtient 1,3 g du produit attendu sous forme d'huile.

Préparation 1.6

4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-4-pipéridinecarboxamide.

(IV) : $\text{R}_1 = 3\text{-CF}_3$; $\text{R}_2 = \text{H}$; $\text{R}_3 = \text{-CONH}_2$.

A) 1-Benzyl-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-4-pipéridinecarboxamide.

On chauffe pendant 48 heures à 100°C un mélange de 5 g du composé obtenu à l'étape C de la Préparation 1.4, 30 ml de toluène, 30 ml d'une solution à 30 % d' H_2O_2 , 30 ml d'une solution à 30 % de NaOH et 0,5 g d'aliquat 336 (chlorure de trioctylméthylammonium). On concentre sous vide, reprend le résidu à l'eau, extrait au DCM, sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/3 ; v/v). On obtient 2,5 g du produit attendu.

B) 4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-4-pipéridinecarboxamide.

On hydrogène pendant 48 heures, à TA et sous pression atmosphérique, un mélange de 2,5 g du composé obtenu à l'étape précédente et 0,25 g de palladium sur charbon à 10 % dans 30 ml de MeOH. On filtre le catalyseur et concentre sous vide le filtrat. On obtient 1,7 g du produit attendu.

Préparation 1.7

4-[2-(Trifluorométhyl)phényl]-4-pipéridinol.

(IV) : $\text{R}_1 = 2\text{-CF}_3$; $\text{R}_2 = \text{H}$; $\text{R}_3 = \text{-OH}$.

A) 1-Benzyl-4-[2-(trifluorométhyl)phényl]-4-pipéridinol.

A un mélange de 1,52 g de magnésium dans 25 ml de THF, on ajoute, en goutte à goutte et en 20 minutes, une solution de 14,25 g de 1-bromo-2-(trifluorométhyl)benzène dans 15 ml de THF et chauffe à reflux pendant 30 minutes. Après refroidissement au bain de glace, on ajoute, lentement, une solution de 10 g de 1-benzyl-4-pipéridinone dans 30 ml de THF et laisse 3 heures sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel sur une solution saturée de chlorure d'ammonium dans l'eau, extrait à l'AcOEt, lave les phases organiques jointes à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore les solvants sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/AcOEt (70/30 ; v/v). On obtient 4,5 g du produit attendu.

B) 4-[2-(Trifluorométhyl)phényl]-4-pipéridinol.

On hydrogène, pendant une nuit, à 35°C et sous pression atmosphérique, un mélange de 4,5 g du composé obtenu à l'étape précédente et 0,5 g de palladium sur charbon à 10 % dans 100 ml de MeOH. On filtre le catalyseur et concentre le filtrat sous vide. On obtient 2,7 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther iso.

2. Préparations des composés de formule (II)

Préparation 2.1

2-Chloro-1-[4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1-pipéridinyl]-1-éthanone.

(IIa) : $R_1 = 3\text{-CF}_3$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{H}$; Hal = Cl.

On refroidit au bain de glace un mélange de 2,5 g de 4-[3-(trifluorométhyl)phényl]pipéridine et 4 ml de triéthylamine dans 30 ml de DCM, ajoute, goutte à goutte, 0,85 ml de chlorure de 2-chloroacétyle et laisse 3 heures sous agitation en laissant remonter la température à TA. On concentre sous vide, reprend le résidu par une solution aqueuse d'HCl 1N, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On obtient 3,1 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

Préparation 2.2

2-Chloro-1-[4-hydroxy-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1-pipéridinyl]-1-éthanone.

(IIa) : $R_1 = 3\text{-CF}_3$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{-OH}$; Hal = Cl.

A un mélange de 5 g du composé obtenu à la Préparation 1.1 et 10 ml de DIPEA dans 40 ml de DCM, on ajoute, goutte à goutte et à TA, 1,63 ml de chlorure de 2-chloroacétyle et laisse 30 minutes sous agitation. On lave le mélange réactionnel à l'eau, sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (97/3 ; v/v). On obtient 5,5 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

Préparation 2.3

1-[4-Hydroxy-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1-pipéridinyl]-2-propèn-1-one.

(IIb) : $R_1 = 3\text{-CF}_3$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{-OH}$.

On refroidit au bain de glace un mélange de 5 g du composé obtenu à la Préparation 1.1 et 8 ml de triéthylamine dans 50 ml de DCM, ajoute, en goutte à goutte, 2,07 ml de chlorure de 3-bromopropionyle et laisse 2 heures sous agitation en laissant remonter la température à TA. On lave le mélange réactionnel par une solution saturée de K_2CO_3 , à l'eau, sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH de (98,5/1,5 ; v/v) à (97/3 ; v/v). On obtient 4,6 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

Préparation 2.4

2-Chloro-1-[4-méthoxy-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1-pipéridinyl]-1-éthanone.

(IIa) : $R_1 = 3\text{-CF}_3$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{-OCH}_3$; Hal = Cl.

5 A un mélange de 1 g du composé obtenu à la Préparation 1.2 et 1,4 ml de triéthylamine dans 20 ml de DCM, on ajoute, goutte à goutte et à TA, 0,3 ml de chlorure de 2-chloroacétyle et laisse 3 heures sous agitation à TA. On concentre sous vide, reprend le résidu par une solution aqueuse d'HCl 1N, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution de NaCl, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On obtient 1,2 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

10 Préparation 2.5

2-Chloro-1-[4-(diméthylamino)-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1-pipéridinyl]-1-éthanone.

(IIa) : $R_1 = 3\text{-CF}_3$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{-N(CH}_3)_2$; Hal = Cl.

15 On refroidit au bain de glace un mélange de 1 g du composé obtenu à la Préparation 1.3 et 1 ml de triéthylamine dans 20 ml de DCM, ajoute, goutte à goutte, 0,35 ml de chlorure de 2-chloroacétyle, et laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. On concentre sous vide, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution saturée de K_2CO_3 , sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide. On obtient 1,4 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

20 Préparation 2.6

1-(2-Chloroacétyl)-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-4-pipéridinecarbonitrile.

(IIc) : $R_1 = 3\text{-CF}_3$; $R_2 = \text{H}$; Hal = Cl.

25 A un mélange de 4,8 g du composé obtenu à la Préparation 1.4 base libre et 2,7 ml de triéthylamine dans 50 ml de DCM, on ajoute, en goutte à goutte et à TA, 1,5 ml de chlorure de 2-chloroacétyle et laisse 1 heure sous agitation à TA. On ajoute au mélange réactionnel une solution d'HCl à 10 %, décante, lave la phase organique par une solution de NaOH à 10 %, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On obtient 3,42 g du produit attendu après cristallisation dans l'éther, $F = 120^\circ\text{C}$.

Préparation 2.7

30 [1-(2-Chloroacétyl)-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-4-pipéridinyl]méthylcarbamate de *tert*-butyle.

(IIa) : $R_1 = 3\text{-CF}_3$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{-CH}_2\text{NHCOOC(CH}_3)_3$; Hal = Cl.

35 On refroidit au bain de glace un mélange de 4,95 g du composé obtenu à la Préparation 1.5 et 6,8 ml de triéthylamine dans 50 ml de DCM, ajoute, goutte à goutte, 1,65 ml de chlorure de 2-chloroacétyle et laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. On concentre sous vide, reprend le résidu par une solution saturée

de K_2CO_3 , extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution saturée de K_2CO_3 , par une solution tampon pH = 2, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/AcOEt (80/20 ; v/v). On obtient 1,8 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

Préparation 2.8

1-(2-Chloroacétyl)-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-4-pipéridinecarboxamide.

(IIa) : $R_1 = 3-CF_3$; $R_2 = H$; $R_3 = -CONH_2$; Hal = Cl.

A un mélange de 0,7 g du compose obtenu à la Préparation 1.6 et 0,37 ml de triéthylamine dans 10 ml de DCM et 10 ml de dioxane, on ajoute, goutte à goutte et à TA, 0,21 ml de chlorure de 2-chloroacétyle et laisse 2 heures sous agitation à TA. On concentre sous vide, reprend le résidu à l'eau, essore le précipité formé et le sèche. On obtient 0,82 g du produit attendu, F = 195-198°C.

Préparation 2.9

2-Chloro-1-[4-hydroxy-4-[2-(trifluorométhyl)phényl]-1-pipéridinyl]-1-éthanone.

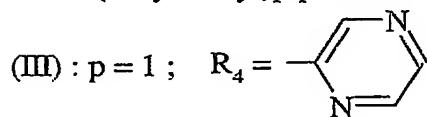
(IIa) : $R_1 = 2-CF_3$; $R_2 = H$; $R_3 = -OH$; Hal = Cl.

On refroidit au bain de glace un mélange de 1,8 g du compose obtenu à la Préparation 1.7 et 1 ml de triéthylamine dans 20 ml de DCM, ajoute, goutte à goutte, 0,65 ml de chlorure de 2-chloroacétyle et laisse 1 heure sous agitation en laissant remonter la température à TA. On ajoute de l'eau au mélange réactionnel, concentre sous vide le DCM, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On obtient 1,8 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

3. Préparations des composés de formule (III).

Préparation 3.1

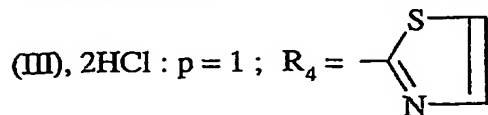
1-(2-Pyrazinyl)pipérazine.



On chauffe 48 heures à reflux un mélange de 3 g de pipérazine, 1,04 ml de 2-chloropyrazine et 1,85 g de K_2CO_3 dans 100 ml d'EtOH. On concentre le mélange réactionnel sous vide, reprend le résidu à l'eau, alcalinise à pH = 10 par ajout de NaOH à 10 %, extrait au chloroforme, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,8 g du produit attendu après cristallisation dans l'hexane.

Préparation 3.2

Dichlorhydrate de 1-(1,3-thiazol-2-yl)pipérazine.



5 A) 4-(1,3-Thiazol-2-yl)-1-pipérazinecarboxylate de *tert*-butyle.

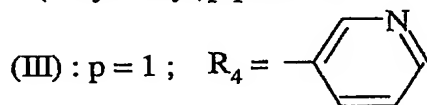
On chauffe pendant 4 jours à reflux un mélange de 5 g de 1-pipérazinecarboxylate de *tert*-butyle, 4,4 g de 2-bromo-1,3-thiazole et 7,4 g de K_2CO_3 dans 50 ml d'EtOH. On ajoute de l'eau au mélange réactionnel, évapore sous vide l'EtOH, extrait la phase aqueuse résultante à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution saturée de K_2CO_3 , par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (98/2 ; v/v). On obtient 5 g du produit attendu après précipitation à froid dans le mélange DCM/hexane et essorage, F = 114-116°C.

B) Dichlorhydrate de 1-(1,3-thiazol-2-yl)pipérazine.

15 On laisse 7 heures sous agitation à TA un mélange de 2,8 g du composé obtenu à l'étape précédente et 50 ml d'une solution d'HCl 2N dans l'éther en ayant ajouté au préalable un minimum de DCM puis de MeOH jusqu'à dissolution du mélange réactionnel. On concentre sous vide et obtient 2,35 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

20 Préparation 3.3

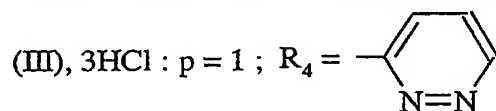
1-(3-Pyridinyl)pipérazine.



25 On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit dans Tetrahedron Letters, 1998, 39, 617-620.

Préparation 3.4

Trichlorhydrate de 3-(1-pipérazinyl)pyridazine.



A) 4-(6-Chloro-3-pyridazinyl)-1-pipérazinecarboxylate de *tert*-butyle.

35 On chauffe pendant 5 heures à reflux un mélange de 13,52 g de 1-pipérazinecarboxylate de *tert*-butyle, 10,81 g de 3,6-dichloropyridazine et 20 ml de triéthylamine dans 100 ml de n-butanol. On concentre sous vide et chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/AcOEt (90/10 ; v/v). On obtient 14 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

B) 4-(3-Pyridazinyl)-1-pipérazinecarboxylate de *tert*-butyle.

On hydrogène pendant une nuit, à TA et pression atmosphérique, un mélange de 10,5 g du composé obtenu à l'étape précédente et 2,5 g de palladium sur charbon à 10 % dans 30 ml de DMF et 250 ml d'EtOH. On filtre le catalyseur et concentre sous vide le filtrat. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH de (97/3 ; v/v) à (90/10 ; v/v). On obtient 9,1 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

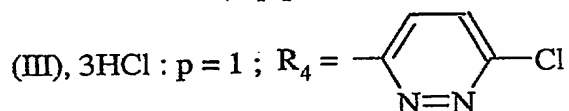
C) Trichlorhydrate de 3-(1-pipérazinyl)pyridazine

On laisse une nuit sous agitation à TA un mélange de 3,8 g du composé obtenu à l'étape précédente, 50 ml d'une solution 2N d'HCl dans l'éther et 20 ml de MeOH. On concentre sous vide, reprend le résidu dans l'éther et essore le précipité formé. On obtient 3 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

Préparation 3.5

Trichlorhydrate de 3-chloro-6-(1-pipérazinyl)pyridazine.

15



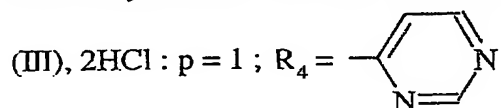
20

On laisse une nuit sous agitation à TA un mélange de 2,96 g du composé obtenu à l'étape A de la Préparation 3.4 et 30 ml d'une solution 6N d'HCl dans le MeOH. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend plusieurs fois le résidu au DCM et évapore à chaque fois le solvant sous vide. On obtient 2,6 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

Préparation 3.6

Dichlorhydrate de 4-(1-pipérazinyl)pyrimidine.

25



A) 4-(2-Chloro-4-pyrimidinyl)-1-pipérazinecarboxylate de *tert*-butyle.

On chauffe à reflux pendant 1 heure un mélange de 9,55 g de 1-pipérazine carboxylate de *tert*-butyle, 7,64 g de 2,4-dichloropyrimidine et 8,6 g de NaHCO₃ dans 50 ml d'EtOH. On concentre sous vide, reprend le résidu à l'eau, extrait au DCM, sèche la phase organique sur Na₂SO₄ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange de DCM/AcOEt (90/10 ; v/v) à (60/40 ; v/v). On sépare deux composés :

35

- le moins polaire, correspondant au 4-(4-chloro-2-pyrimidinyl)-1-pipérazine carboxylate de *tert*-butyle et obtient 1,75 g ;

- le plus polaire, correspondant au composé de l'étape A), et obtient 12,9 g que l'on utilise tel quel.

B) Chlorhydrate de 4-(4-pyrimidinyl)-1-pipérazinecarboxylate de *tert*-butyle.

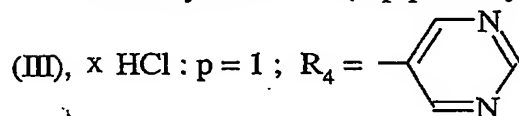
On hydrogène pendant 2 heures, à TA et sous pression atmosphérique, un mélange de 12,9 g du composé obtenu à l'étape précédente et 3,2 g de palladium sur charbon à 10 % dans 300 ml de MeOH et 100 ml de DMF. On filtre le catalyseur et concentre sous vide le filtrat. On obtient 13 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

C) Dichlorhydrate de 4-(1-pipérazinyl)pyrimidine.

On laisse 2 heures sous agitation à TA un mélange de 4 g du composé obtenu à l'étape précédente, 50 ml d'une solution 2N d'HCl dans l'éther et 30 ml de MeOH. On essore le précipité formé et le lave à l'éther. On obtient 3 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

Préparation 3.7

x Chlorhydrate de 5-(1-pipérazinyl)pyrimidine.



A) 4-(5-Pyrimidinyl)-1-pipérazinecarboxylate de *tert*-butyle.

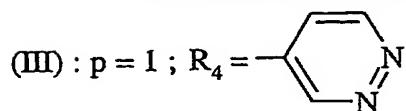
On fait barboter de l'argon pendant 15 minutes dans un mélange de 9,3 g de 1-pipérazinecarboxylate de *tert*-butyle, 7,95 g de 5-bromopyrimidine et 6,5 g de *tert*-butylate de sodium dans 250 ml de toluène, puis chauffe à reflux, ajoute 0,277 g d'acétate de palladium et 1,7 ml de tri-*tert*-butylphosphine et poursuit le reflux pendant 24 heures. On rajoute 0,277 g d'acétate de palladium et chauffe à reflux pendant 8 heures. On refroidit le mélange réactionnel à TA, ajoute de l'eau, extrait à l'AcOEt, filtre la phase organique, sèche sur Na₂SO₄ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant au DCM, puis par le mélange DCM/AcOEt (50/50 ; v/v) et enfin par le mélange DCM/MeOH (95/5 ; v/v). On obtient 3,95 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange DCM/hexane/éther iso.

B) x Chlorhydrate de 5-(1-pipérazinyl)pyrimidine.

A un mélange de 3,5 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 20 ml de dioxane, on ajoute à TA, 50 ml d'une solution 2N d'HCl dans l'éther, laisse 1 heure sous agitation à TA et concentre sous vide. On obtient un solide jaune que l'on utilise tel quel.

Préparation 3.8

4-(1-Pipérazinyl)pyridazine.



5 A) 5-(4-Benzyl-1-pipérazinyl)-4-chloro-3(2*H*)-pyridazinone.

On chauffe à 110°C pendant 4 heures un mélange de 7 g de 1-benzylpipérazine, 6,55 g de 4,5-dichloro-3(2*H*)-pyridazinone et 11 g de K₂CO₃ dans 150 ml de DMF puis concentre sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (95/5 ; v/v). On reprend le produit obtenu dans l'éther iso, triture et essore le précipité formé. On obtient 7 g du produit attendu que l'on recristallise dans l'éther iso, F = 173-175°C.

10 B) 5-(4-Benzyl-1-pipérazinyl)-3,4-dichloropyridazine.

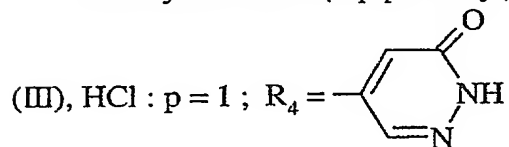
On chauffe à 85°C pendant 4 heures un mélange de 1,7 g du composé obtenu à l'étape précédente et 20 ml d'oxychlorure de phosphore. Après refroidissement à TA on verse le mélange réactionnel sur de la glace, alcalinise la phase aqueuse par ajout d'une solution de NaOH concentrée, extrait au DCM, sèche la phase organique sur Na₂SO₄ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH de (97/3 ; v/v) à (90/10 ; v/v). On obtient 1,5 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

20 C) 4-(1-Pipérazinyl)pyridazine.

On hydrogène pendant 3 heures, à 30°C et sous pression atmosphérique, un mélange de 1,3 g du composé obtenu à l'étape précédente et 0,13 g de palladium sur charbon à 10 % dans 20 ml de MeOH. On filtre le catalyseur et concentre sous vide le filtrat. On obtient 0,85 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

25 Préparation 3.9

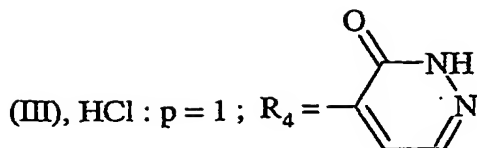
Chlorhydrate de 5-(1-pipérazinyl)-3(2*H*)-pyridazinone.



30 On hydrogène pendant 2 heures, à 30°C et sous pression atmosphérique, un mélange de 0,8 g du composé obtenu à l'étape A de la Préparation 3.8 et 0,3 g de palladium sur charbon à 10 % dans 30 ml de MeOH. On filtre le catalyseur et concentre le filtrat sous vide. On obtient 0,38 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

35 Préparation 3.10

Chlorhydrate de 4-(1-pipérazinyl)-3(2*H*)-pyridazinone.



5 A) 4-(4-Benzyl-1-pipérazinyl)-5-chloro-3(2*H*)-pyridazinone et 5-(4-benzyl-1-pipérazinyl)-4-chloro-3(2*H*)-pyridazinone.

On chauffe à 100°C pendant une nuit un mélange de 2,77 g de 1-benzylpipérazine, 1,3 g de NaHCO₃ et 2,6 g de 4,5-dichloro-3(2*H*)-pyridazinone dans 300 ml de dioxane, puis concentre sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de

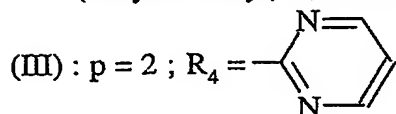
- 10 - le moins polaire, le 4-(4-benzyl-1-pipérazinyl)-5-chloro-3(2*H*)-pyridazinone, et obtient 0,8 g ;
 - le plus polaire, le 5-(4-benzyl-1-pipérazinyl)-4-chloro-3(2*H*)-pyridazinone, et obtient 1,2 g.

15 B) Chlorhydrate de 4-(1-pipérazinyl)-3(2*H*)-pyridazinone.

On hydrogène pendant 3 heures, à 30°C et sous pression atmosphérique, un mélange de 0,75 g du composé le moins polaire obtenu à l'étape précédente et 0,2 g de palladium sur charbon à 10 % dans 20 ml de MeOH et 10 ml de DMF. On filtre le catalyseur et concentre le filtrat sous vide. On obtient 0,46 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

20 Préparation 3.11

1-(2-Pyrimidinyl)-1,4-diazépane.

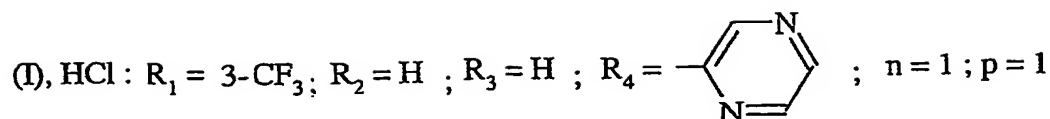


25 On refroidit au bain de glace une solution de 3 g de 2-chloropyrimidine dans 20 ml d'EtOH, ajoute, goutte à goutte, une solution de 13 g de 1,4-diazépane dans 50 ml d'EtOH, laisse 30 minutes sous agitation à froid puis 24 heures à TA. On concentre sous vide, reprend le résidu par 100 ml d'AcOEt et 100 ml d'une solution saturée de K₂CO₃, décante, dilue la phase organique par ajout de 100 ml d'AcOEt, lave la phase

30 organique par une solution saturée de K₂CO₃, sèche sur Na₂SO₄ et évapore le solvant sous vide. On obtient le produit attendu que l'on utilise tel quel.

EXEMPLE 1

35 Chlorhydrate de 2-[4-(2-pyrazinyl)-1-pipérazinyl]-1-[4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1-pipéridinyl]-1-éthanone, 2H₂O.

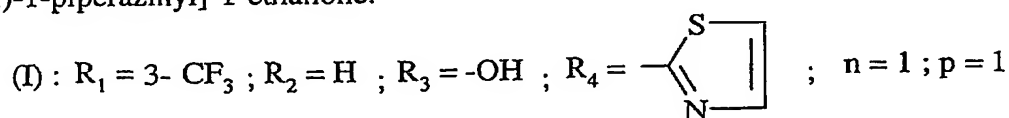


On laisse une nuit sous agitation à TA un mélange de 0,7 g du composé obtenu à la Préparation 2.1, 0,39 g du composé obtenu à la Préparation 3.1, 0,39 g d'iodure de potassium et 0,635 g de K_2CO_3 dans 30 ml d'acétonitrile. On ajoute de l'eau au mélange réactionnel, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (97/3 ; v/v). On reprend le produit obtenu dans une solution d'éther chlorhydrique 2N et, après trituration, essore le précipité formé. On obtient 0,42 g du produit attendu.

Spectre de masse : $\text{MH}^+ = 434,3$.

EXEMPLE 2

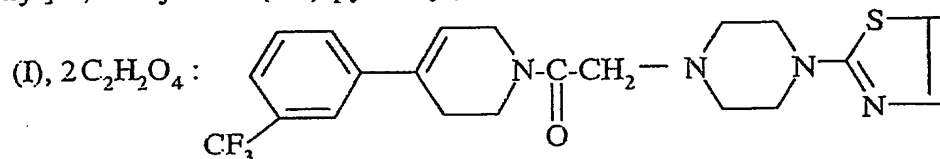
1-[4-Hydroxy-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1-pipéridinyl]-2-[4-(1,3-thiazol-2-yl)-1-pipérazinyl]-1-éthanone.



On laisse 2 heures sous agitation à TA un mélange de 0,5 g du composé obtenu à la Préparation 2.2, 0,376 g du composé obtenu à la Préparation 3.2, 0,297 g d'iodure de potassium et 1,15 g de K_2CO_3 dans 30 ml d'acétonitrile. On ajoute une solution à 5 % de K_2CO_3 au mélange réactionnel, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DMC/MeOH (95/5 ; v/v). On obtient 0,5 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange DCM/éther iso, $F = 157\text{-}158^\circ\text{C}$.

EXEMPLE 3

Dioxalate de 2-[4-(1,3-thiazol-2-yl)-1-pipérazinyl]-1-[4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-3,6-dihydro-1-(2H)-pyridinyl]-1-éthanone.

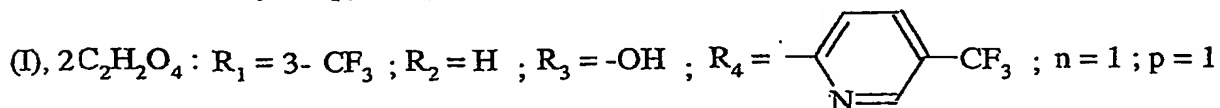


On chauffe à 100°C pendant 1 heure un mélange de 0,35 g du composé obtenu à l'Exemple 2, 3 ml d'une solution d'HCl à 35 % et 6 ml d'acide acétique. On ajoute une solution à 5 % de K_2CO_3 au mélange réactionnel, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On

chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (97/3 ; v/v). On reprend 0,21 g du produit obtenu dans l'éther, ajoute 0,086 g d'acide oxalique, triture et essore le précipité formé. On obtient 0,254 g du produit attendu, $F = 132-133^{\circ}\text{C}$.

5 EXEMPLE 4

Dioxalate de 1-[4-hydroxy-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1-pipéridinyl]-2-[4-[5-trifluorométhyl]-2-pyridinyl]-1-pipérazinyl]-1-éthanone.



10

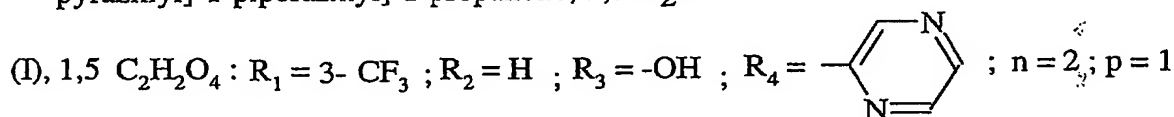
On laisse 2 heures sous agitation à TA un mélange de 0,8 g du composé obtenu à la Préparation 2.2, 0,575 g de 1-[5-(trifluorométhyl)-2-pyridinyl]pipérazine, 0,413 g d'iodure de potassium et 0,688 g de K_2CO_3 dans 20 ml d'acétonitrile. On ajoute une solution saturée de K_2CO_3 , extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (96/4 ; v/v). On reprend le produit obtenu dans l'éther, ajoute 0,384 g d'acide oxalique, triture et essore le précipité formé. On obtient 1,27 g du produit attendu, $F = 173^{\circ}\text{C}$.

15

EXEMPLE 5

1,5 Oxalate de 1-[4-hydroxy-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1-pipéridinyl]-3-[4-(2-pyrazinyl)-1-pipérazinyl]-1-propanone, $1,5\text{H}_2\text{O}$.

20



25

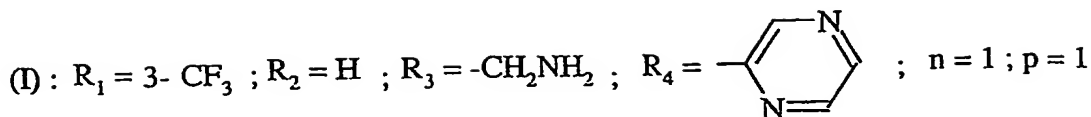
On chauffe à 70°C pendant 60 heures un mélange de 0,5 g du composé obtenu à la Préparation 2.3, 0,660 g du composé obtenu à la Préparation 3.1, 0,4 ml de triéthylamine et 0,23 g d'iodure de potassium dans 10 ml d'acétonitrile. On ajoute de l'eau au mélange réactionnel, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution saturée de K_2CO_3 , à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (94/6 ; v/v). On reprend 0,77 g du produit obtenu dans l'éther, ajoute 0,28 g d'acide oxalique et essore le précipité formé. On obtient 0,762 g du produit attendu, $F = 113^{\circ}\text{C}$.

30

EXEMPLE 6

1-[4-(aminométhyl)-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1-pipéridinyl]-2-[4-(2-pyrazinyl)-1-pipérazinyl]-1-éthanone.

35



A) 1-[2-[4-(2-pyrazinyl)-1-pipérazinyl]acétyl]-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-4-pipéridinecarbonitrile.

On laisse 18 heures sous agitation à TA un mélange de 3,42 g du composé obtenu à la Préparation 2.6, 1,7 g du composé obtenu à la Préparation 3.1, 1,7 g d'iodure de potassium et 1,42 g de K_2CO_3 dans 50 ml d'acétonitrile. On concentre sous vide, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'AcOEt, sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On reprend le résidu dans l'EtOH absolu, essore les cristaux formés et les lave à l'éther. On obtient 3,5 g du produit attendu, $F = 138^\circ\text{C}$.

B) 1-[4-(aminométhyl)-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1-pipéridinyl]-2-[4-(2-pyrazinyl)-1-pipérazinyl]-1-éthanone.

On hydrogène pendant 16 heures, à TA et sous pression atmosphérique, un mélange de 3 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,3 g de nickel de Raney[®], 20 ml d'une solution à 20 % d'ammoniaque et 200 ml de MeOH. On filtre le catalyseur et concentre sous vide le filtrat. On reprend le résidu à l'eau, extrait à l'AcOEt, sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On obtient 2,17 g du produit attendu après cristallisation dans l'AcOEt, $F = 155^\circ\text{C}$.

Spectre de masse : $\text{MH}^+ = 463,4$.

RMN^1H : DMSO- d_6 : $\delta(\text{ppm})$: 1,0 à 1,2 : m : 2H ; 1,6 à 2,2 : m : 4H ; 2,4 à 4,0 : m : 16 H ; 7,4 à 7,7 : m : 4H ; 7,79 : d : 1H ; 8,06 : dd : 1H ; 8,29 : d : 1H.

On peut également obtenir le composé de l'Exemple 6 en suivant les deux étapes ci-après :

A') [1-[2-[4-(2-pyrazinyl)-1-pipérazinyl]acétyl]-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-4-pipéridinyl]méthylcarbamate de *tert*-butyle.

On laisse 3 heures sous agitation à TA un mélange de 2,8 g du composé obtenu à la Préparation 2.7, 1,25 g du composé obtenu à la Préparation 3.1, 1,1 g d'iodure de potassium et 1,8 g de K_2CO_3 dans 30 ml d'acétonitrile. On ajoute une solution saturée de K_2CO_3 , extrait à l'AcOEt, sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (97/3 : v/v). On obtient 1,75 g du produit attendu.

B') 1-[4-(aminométhyl)-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1-pipéridinyl]-2-[4-(2-pyrazinyl)-1-pipérazinyl]-1-éthanone.

On laisse 4 heures sous agitation à TA un mélange de 1,7 g du composé obtenu à l'étape précédente, 50 ml d'une solution d'HCl 2N dans l'éther et 30 ml de MeOH.

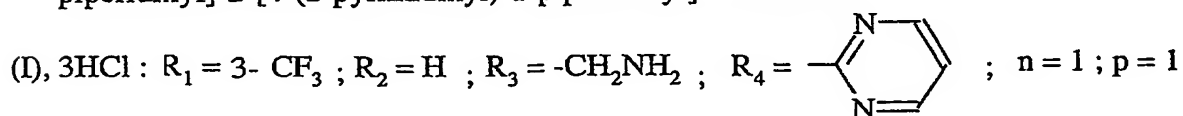
On concentre sous vide, reprend le résidu à l'eau, lave la phase aqueuse à l'AcOEt, alcalinise la phase aqueuse par ajout de K_2CO_3 , extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. Le produit cristallisant à l'évaporation dans l'AcOEt, on essore les cristaux formés. On obtient 1,05 g du produit attendu, $F = 152-153^\circ C$.

Spectre de masse : $MH^+ = 463,3$.

EXEMPLE 7

Trichlorhydrate de 1-[4-(aminométhyl)-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1-pipéridinyl]-2-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-1-éthanone.

10



A) 1-[2-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]acétyl]-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-4-pipéridinecarbonitrile.

15

On laisse 4 heures sous agitation à TA un mélange de 1,28 g du composé obtenu à la Préparation 2.6, 1,1 g de 2-(1-pipérazinyl)pyrimidine, 1,23 g de K_2CO_3 et 0,79 g d'iodure de potassium dans 30 ml d'acétonitrile. On concentre sous vide, reprend le résidu à l'eau, extrait au DCM, sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/1 ; v/v). On obtient 0,9 g du produit attendu.

20

B) Trichlorhydrate de 1-[4-(aminométhyl)-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1-pipéridinyl]-2-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-1-éthanone.

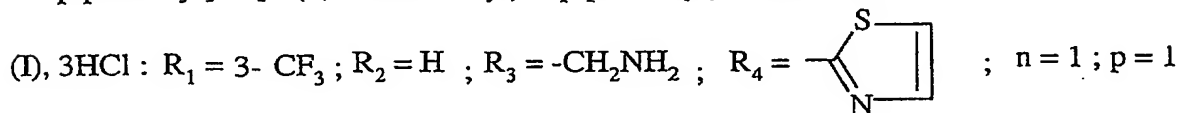
25

On hydrogène pendant 4 heures, à TA et sous pression atmosphérique, un mélange de 0,9 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,1 g de nickel de Raney[®], 10 ml d'une solution à 20 % d'ammoniaque et 50 ml de MeOH. On filtre le catalyseur et concentre sous vide le filtrat. On reprend le résidu à l'eau, extrait au DCM, sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On reprend le résidu dans une solution d'HCl 2N dans l'éther et essore le précipité formé. On obtient 0,74 g du produit attendu après séchage sous vide, $F = 198-202^\circ C$.

30

EXEMPLE 8

Trichlorhydrate de 1-[4-(aminométhyl)-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1-pipéridinyl]-2-[4-(1,3-thiazol-2-yl)-1-pipérazinyl]-1-éthanone.



35

A) 1-[2-[4-(1,3-thiazol-2-yl)-1-pipérazinyl]acétyl]-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-4-pipéridinecarbonitrile.

On laisse une nuit sous agitation à TA, un mélange de 0,7 g du composé obtenu à la Préparation 2.6, 0,44 g du composé obtenu à la Préparation 3.2, 0,58 g de K_2CO_3 et 0,35 g de KI dans 20 ml d'acétonitrile. On concentre sous vide, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'AcOEt, sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant au DCM, puis par le mélange DCM/MeOH (100/2 ; v/v). On obtient 0,57 g du produit attendu.

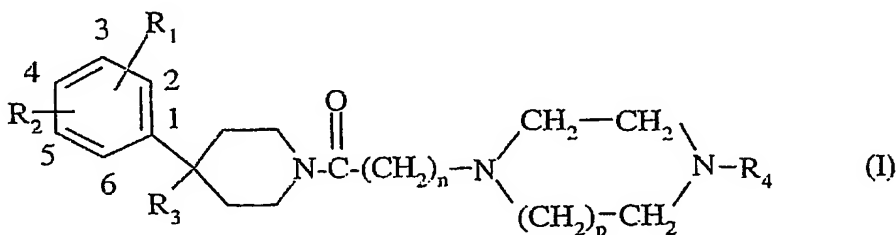
B) Trichlorhydrate de 1-[4-(aminométhyl)-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1-pipéridinyl]-2-[4-(1,3-thiazol-2-yl)-1-pipérazinyl]-1-éthanone.

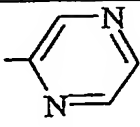
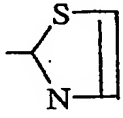
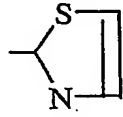
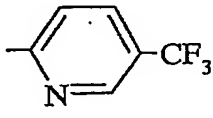
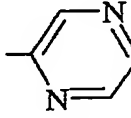
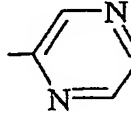
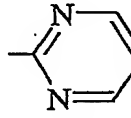
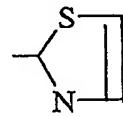
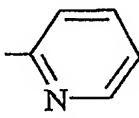
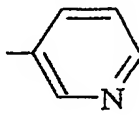
On hydrogène pendant une nuit, à TA et à pression atmosphérique, un mélange de 0,57 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,05 g de nickel de Raney[®], 5 ml d'une solution à 20 % d'ammoniaque et 20 ml de MeOH. On filtre le catalyseur et concentre sous vide le filtrat. On reprend le résidu à l'eau, extrait à l'AcOEt, sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/2 ; v/v) puis par le mélange DCM/MeOH/ H_2O (100/5/0,5 ; v/v/v). On reprend le résidu par une solution d'HCl 2N dans l'éther, concentre sous vide, reprend le résidu dans l'acétone et essore le précipité formé. On obtient 0,05 g du produit attendu.

Spectre de masse : $MH^+ = 468,4$.

En procédant selon les modes opératoires décrits dans les Exemples ci-dessus, on prépare les composés de formule (I) rassemblés dans le TABLEAU I ci-après. Dans ce tableau, la valeur $R_3 =$ double liaison signifie que R_3 , ensemble avec l'atome de carbone voisin du cycle pipéridine, forme une double liaison, comme illustré dans l'Exemple 3.

TABLEAU I



| Exemples | n | p | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | F° C ; Sel Solvant de cristallisation ; MH ⁺ |
|-----------|---|---|-------------------|----------------|----------------------------------|---|---|
| 1 | 1 | 1 | 3-CF ₃ | H | H |  | HCl éther 434,3 |
| 2 | 1 | 1 | 3-CF ₃ | H | -OH |  | 157-158 DCM/éther iso - |
| 3 | 1 | 1 | 3-CF ₃ | H | Double liaison |  | 132-133 ; dioxolate éther - |
| 4 | 1 | 1 | 3-CF ₃ | H | -OH |  | 173 ; dioxolate éther - |
| 5 | 2 | 1 | 3-CF ₃ | H | -OH |  | 113 ; 1,5 oxalate éther - |
| | 1 | 1 | 3-CF ₃ | H | -CH ₂ NH ₂ |  | 155 AcOEt 463,4 |
| 7 | 1 | 1 | 3-CF ₃ | H | -CH ₂ NH ₂ |  | 198-202 ; 3 HCl éther - |
| 8 | 1 | 1 | 3-CF ₃ | H | -CH ₂ NH ₂ |  | 3 HCl acétone 468,4 |
| 9 (a) | 1 | 1 | 3-CF ₃ | H | -OH |  | 145-146 DCM/éther iso - |
| 10 (b) | 1 | 1 | 3-CF ₃ | H | -OH |  | 105 ; oxalate éther - |

5

10

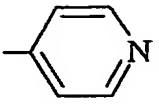
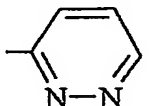
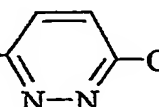
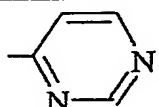
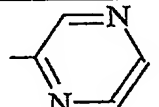
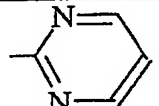
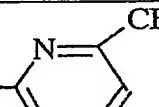
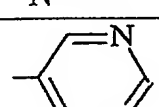
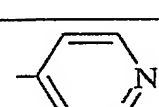
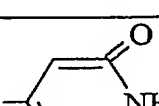
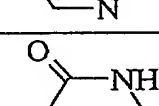
15

20

25

30

35

| | | | | | | | |
|-----------|---|---|-------------------|---|-----|--|--------------------------------------|
| 11 (b) | 1 | 1 | 3-CF ₃ | H | -OH |  | 144 (déc) ; trioxalate éther - |
| 12 (b) | 1 | 1 | 3-CF ₃ | H | -OH |  | 102 ; dioxalate éther - |
| 13 (a) | 1 | 1 | 3-CF ₃ | H | -OH |  | 99 DCM/éther iso - |
| 14 (b) | 1 | 1 | 3-CF ₃ | H | -OH |  | 2,5 oxalate éther 450,3 (base) |
| 15 (a) | 1 | 1 | 3-CF ₃ | H | -OH |  | 126 DCM/éther iso - |
| 16 (a) | 1 | 1 | 3-CF ₃ | H | -OH |  | 133-134 DCM/éther iso - |
| 17 (a) | 1 | 1 | 3-CF ₃ | H | -OH |  | 137 DCM/éther iso - |
| 18 (a) | 1 | 1 | 3-CF ₃ | H | -OH |  | 128-130 DCM/éther iso - |
| 19 | 1 | 1 | 3-CF ₃ | H | -OH |  | TFA - 450,4 |
| 20 (a) | 1 | 1 | 3-CF ₃ | H | -OH |  | 140-200 éther iso - |
| 21 (a) | 1 | 1 | 3-CF ₃ | H | -OH |  | 189-191 DCM/éther iso - |

5

10

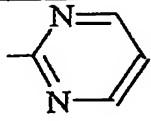
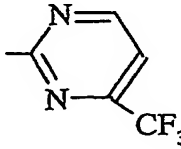
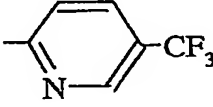
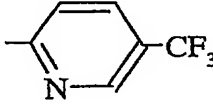
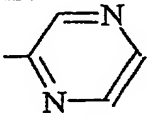
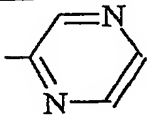
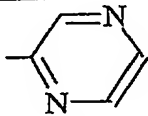
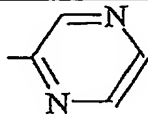
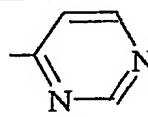
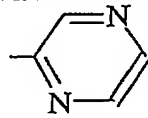
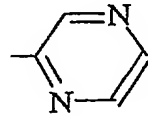
15

20

25

30

35

| | | | | | | | |
|-----------|---|---|-------------------|---|-----------------------------------|--|---------------------------------------|
| 22 (a) | 1 | 2 | 3-CF ₃ | H | -OH |  | 135 DCM/éter iso - |
| 23 (b) | 1 | 2 | 3-CF ₃ | H | -OH |  | 98-102 ; oxalate éter/pentane - |
| 24 | 1 | 2 | 3-CF ₃ | H | -OH |  | 147-149 DCM/ether iso - |
| 25 (c) | 2 | 2 | 3-CF ₃ | H | -OH |  | 125-126 ; 2HCl éter 545,4 |
| 26 (d) | 1 | 1 | 3-CF ₃ | H | -OCH ₃ |  | 92-104 ; 3HCl éter - |
| 27 (e) | 1 | 1 | 3-CF ₃ | H | -N(CH ₃) ₂ |  | 2 oxalate éter/MeOH 477,5 |
| 28 (f) | 1 | 1 | 3-CF ₃ | H | -CONH ₂ |  | 178-185 ; 3HCl éter 477,5 |
| 29 (g) | 1 | 1 | 2-CF ₃ | H | -OH |  | 218 éter iso - |
| 30 (h) | 1 | 1 | 3-CF ₃ | H | Double liaison |  | 160 ; dioxalate MeOH 432,3 |
| 31 (i) | 1 | 1 | 3-CF ₃ | H | Double liaison |  | 164 ; oxalate MeOH 432,4 |
| 32 (j) | 1 | 1 | 2-CF ₃ | H | Double liaison |  | 196 ; oxalate MeOH 432,4 |

(a) Composé préparé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 2 à partir du composé obtenu à la Préparation 2.2 et du composé de formule (III) correspondant.

(b) Composé préparé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 4 à partir du composé obtenu à la Préparation 2.2 et du composé de formule (III) correspondant.

5 (c) Composé préparé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 5 à partir du composé obtenu à la Préparation 2.3 et du composé de formule (III) correspondant.

(d) Composé préparé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 1 à partir du composé obtenu à la Préparation 2.4 et du composé de formule (III) correspondant.

10 (e) Composé préparé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 4 à partir du composé obtenu à la Préparation 2.5 et du composé de formule (III) correspondant.

(f) Composé préparé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 1 à partir du composé obtenu à la Préparation 2.8 et du composé de formule (III) correspondant.

(g) Composé préparé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 1 à partir du composé obtenu à la Préparation 2.9 et du composé de formule (III) correspondant.

15 (h) Composé préparé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 3 à partir du composé obtenu à l'Exemple 14.

(i) Composé préparé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 3 à partir du composé obtenu à l'Exemple 15.

20 (j) Composé préparé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 3 à partir du composé obtenu à l'Exemple 29.

Les composés selon l'invention ont fait l'objet d'études biochimiques.

Culture cellulaire :

25 La souche SH-SY-5Y (neuroblastome humain) est cultivée classiquement dans un milieu de culture DMEM (de l'anglais Dulbecco's Modified Eagle's Medium)(Gibco BRL, France) contenant du SVF (5%) (serum de veau foetal) (Boehringer Mannheim, Germany), du pyruvate de sodium (1 mM), de l'anti-PPLO(5 ml) (agent anti mycoplasme : Tylocine[®] préparée dans une solution saline normale, 6000 µg/ml), de la gentamycine (0.1mg/ml) et de la glutamine (4 mM) dans des flacons de culture recouvert de collagène (Becton Dickinson, France).

30 La souche mère SK-N-BE (neuroblastome humain) et le clone Bep 75 exprimant le récepteur p75^{NTR} humain (SK-N-BE Bep 75) sont cultivés classiquement dans un milieu de culture DMEM contenant du SVF (5%), du pyruvate de sodium (1 mM), de l'anti-PPLO(5 ml) , de la gentamycine (0.1mg/ml) et de la glutamine (4 mM).

Etude de la liaison du ¹²⁵I NGF au récepteur P75^{NTR}

35 L'étude de la liaison du ¹²⁵I NGF (le facteur de croissance neuronale radio marqué à l'iode-125) est réalisée sur une suspension cellulaire des deux souches SH-SY-5Y et

SK-N-BE Bep 75 en accord avec la méthode décrite par Weskamp (Neuron, 1991, 6, 649-663). La liaison non spécifique est déterminée par la mesure de la liaison totale après une heure de pré-incubation avec les cellules à 37°C en présence de NGF non-radio marqué (1 μ M). La liaison spécifique est calculée par différence entre la mesure de la liaison totale et la mesure de liaison non-spécifique. Les expériences de compétition sont réalisées en utilisant une concentration en 125 I NGF de 0.3 nM. Les concentrations inhibitrices de 50 % (CI₅₀) de la fixation de 125 I NGF au récepteur p75^{NTR} des composés selon l'invention sont faibles et varient de 10⁻⁶ à 10⁻¹¹M.

Mesure de l'apoptose :

Les cellules (souches de neuroblastomes humains SH-SY-5Y et SK-N-BE Bep 75) sont installées dans des boîtes de Pétri de 35 mm de diamètre (Biocoat collagen I, (10⁵ cellules/puits) dans un milieu de culture DMEM contenant 5 % de SVF durant 24H. Le milieu de culture est ensuite éliminé, les cellules sont rincées avec du PBS (de l'anglais Dulbecco's Phosphate buffered saline) et soit du milieu frais contenant 5% de SVF soit du milieu contenant du NGF à la concentration de 10 ng/ml est ajouté en présence ou non des composés selon l'invention. Les taux d'apoptose sont mesurés 48 heures après les traitements dans le cas de la souche SH-SY-5Y et 24 heures après dans le cas de la souche SK-N-BE Bep 75 par quantification des histones cytoplasmiques associés aux fragments d'ADN (cell death detection ELISA, Boehringer Mannheim, Germany). Les taux d'apoptose sont exprimés en quantité d'oligonucléosomes/105 cellules \pm DS. Chaque valeur correspond à la moyenne de 9 points expérimentaux répartis dans 3 expériences indépendantes. Les composés de formule (I) présentent une activité inhibitrice de l'apoptose induite par le NGF avec des CI₅₀ qui varient de 10⁻⁶ à 10⁻¹¹M.

Les composés de la présente invention sont notamment des principes actifs de compositions pharmaceutiques, dont la toxicité est compatible avec leur utilisation en tant que médicaments.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation des composés de formule (I), ou l'un de leurs sels, solvats et/ou hydrates pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation de médicaments destinés à traiter toute pathologie où le récepteur p75^{NTR} est impliqué.

Ainsi, les composés selon l'invention peuvent être utilisés ; chez l'homme ou chez l'animal, dans le traitement ou la prévention de différentes affections p75^{NTR} dépendantes telles que les maladies neurodégénératives centrales et périphériques comme la démence sénile, l'épilepsie, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie d'Huntington, le syndrome de Down, les maladies à prion,

l'amnésie, la schizophrénie ; les différents types de scléroses comme la sclérose latérale amyotrophique, la sclérose en plaque ; les affections cardiovasculaires comme les dommages cardiaques post-ischémiques, les cardiomyopathies, l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque, l'ischémie cardiaque, les attaques cérébrales, l'ischémie cérébrale ; la neuropathie diabétique ; les blessures des nerfs périphériques, les dommages au nerf optique, à la moëlle épinière ; le traumatisme crânien ; l'athérosclérose ; les sténoses ; la cicatrisation ; l'alopecie.

Les composés selon l'invention peuvent également être utilisés dans le traitement des cancers comme celui du poumon, de la thyroïde, du pancréas, de la prostate, de l'intestin grêle et du colon, du sein, dans le traitement des tumeurs, des métastases et de tous les types de leucémies.

Les composés selon l'invention peuvent aussi être utilisés dans le traitement des douleurs neuropathiques et inflammatoires et dans le traitement des maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde.

Les composés selon l'invention peuvent également être utilisés dans le traitement des fractures osseuses, dans le traitement ou la prévention des maladies osseuses comme l'ostéoporose.

L'utilisation des composés selon l'invention pour la prévention et/ou le traitement des maladies ci-dessus mentionnées, ainsi que pour la préparation de médicaments destinés à traiter ces maladies fait partie intégrante de l'invention.

Les composés de formule (I) ci-dessus, ou l'un de leurs sels, solvats et/ou hydrates pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,01 à 100 mg par kilo de poids corporel du mammifère à traiter, de préférence à des doses journalières de 0,1 à 50 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,1 à 4000 mg par jour, plus particulièrement de 0,5 à 1000 mg selon l'âge du sujet à traiter ou le type de traitement : prophylactique ou curatif.

Pour leur utilisation comme médicaments, les composés de formule (I) sont généralement administrés en unités de dosage. Lesdites unités de dosage sont de préférence formulées dans des compositions pharmaceutiques dans lesquelles le principe actif est mélangé avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiques.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un composé de formule (I), ou l'un de ses sels, solvats et/ou hydrates pharmaceutiquement acceptables, ainsi que un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration par voie orale, sublinguale, inhalée, sous-cutanée, intramusculaire,

intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, les principes actifs peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les aérosols, les formes d'administration topique, les implants, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intraoculaire et les formes d'administration rectale.

Dans chaque unité de dosage le principe actif de formule (I) est présent dans les quantités adaptées aux doses journalières envisagées. En général chaque unité de dosage est convenablement ajustée selon le dosage et le type d'administration prévu, par exemple comprimés, gélules et similaires, sachets, ampoules, sirops et similaires, gouttes de façon à ce qu'une telle unité de dosage contienne de 0,1 à 1000 mg de principe actif, de préférence de 0,5 à 250 mg devant être administrés une à quatre fois par jour.

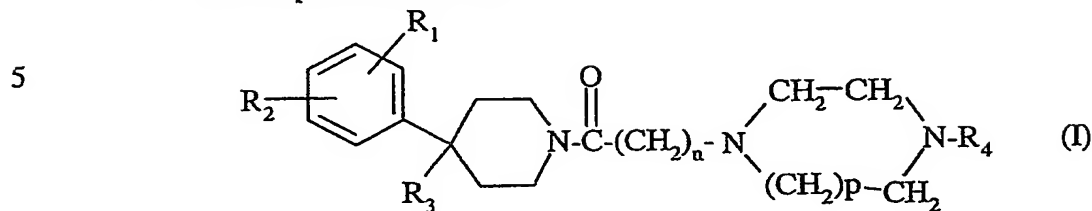
Bien que ces dosages soient des exemples de situations moyennes, il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, l'âge, le poids et la réponse dudit patient.

La présente invention, selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend l'administration, à un patient, d'une dose efficace d'un composé selon l'invention ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Les composés selon l'invention pourront également être utilisés pour la préparation de compositions à usage vétérinaire.

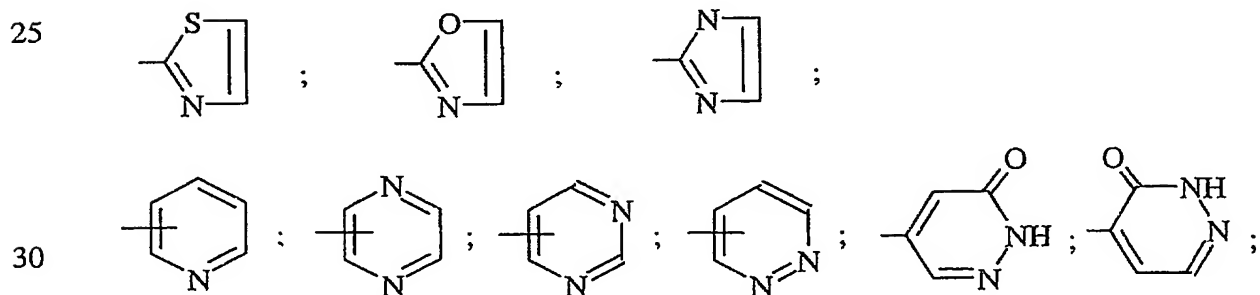
REVENDICATIONS

1. Un composé de formule :



dans laquelle :

- 10
- n est 1 ou 2 ;
 - p est 1 ou 2 ;
 - R₁ représente un atome d'hydrogène ; un atome d'halogène ; un radical trifluorométhyle ; un (C₁-C₄)alkyle ; un (C₁-C₄)alcoxy ;
 - R₂ représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène ;
 - 15 - à la condition que R₁ et R₂ ne représentent pas simultanément un atome d'hydrogène ;
 - R₃ représente un atome d'hydrogène ; un groupe -OR₅ ; un groupe -NR₆R₇ ; un groupe -NR₈COR₉ ; un groupe -NR₈CONR₁₀R₁₁ ; un groupe -CH₂NR₁₂R₁₃ ; un groupe -CH₂NR₈CONR₁₄R₁₅ ; un (C₁-C₄)alcoxycarbonyle ; un groupe
 - 20 -CONR₁₆R₁₇ ;
 - ou bien R₃ constitue une double liaison entre l'atome de carbone auquel ils est lié et l'atome de carbone voisin du cycle pipéridine ;
 - R₄ représente un groupe aromatique choisi parmi :



- lesdits groupes aromatiques étant non substitués, mono- ou disubstitués par un substituant choisi indépendamment parmi un atome d'halogène ; un (C₁-C₄)alkyle ; un (C₁-C₄)alcoxy ; un radical trifluorométhyle ;
- 35 - R₅ représente un atome d'hydrogène ; un (C₁-C₄)alkyle ; un (C₁-C₄)alkylcarbonyle ;

- R₆ et R₇ représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;
- R₈ représente un atome d'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;
- R₉ représente un (C₁-C₄)alkyle ou un groupe -(CH₂)_m-NR₆R₇ ;
- 5 - m est 1, 2 ou 3 ;
- R₁₀ et R₁₁ représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;
- R₁₂ et R₁₃ représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ; R₁₃ peut de plus représenter un groupe -(CH₂)_q-OH, un groupe
- 10 -(CH₂)_q-S-CH₃ ;
- ou bien R₁₂ et R₁₃ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'aziridine, l'azétidine, la pyrrolidine ou la morpholine ;
- q est 2 ou 3 ;
- 15 - R₁₄ et R₁₅ représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;
- R₁₆ et R₁₇ représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ; R₁₇ peut de plus représenter un groupe -(CH₂)_q-NR₆R₇ ;
- ou bien R₁₆ et R₁₇ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés
- 20 constituent un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine ou la pipérazine non substitué ou substitué en position -4- par un (C₁-C₄)alkyle ;
- ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques, ses solvats et/ou ses hydrates.
- 25 2. Composé selon la revendication 1 dans lequel :
 - n est 1 ou 2 ;
 - p est 1 ou 2 ;
 - R₁ est en position -2- ou -3- du phényle et représente un radical trifluorométhyle et R₂ représente un atome d'hydrogène ;
 - 30 - R₃ représente un atome d'hydrogène, un hydroxy, un méthoxy, un diméthylamino, un aminométhyle, un aminocarbonyl ; ou bien R₃ constitue une double liaison entre l'atome de carbone auquel il est lié et l'atome de carbone voisin du cycle pipéridine ;
 - R₄ représente un 1,3-thiazole-2-yle, un 2-pyridinyle, un 5-(trifluorométhyle)-2-pyridinyle, un 3-pyridinyle, un 4-pyridinyle, un 3-pyridazinyle, un 6-chloro-3-pyridazinyle, un 4-pyridazinyle, un 3(2H)-pyridazinone-5-yle, un 3(2H)-
 - 35

pyridazinone-4-yle, un 2-pyrimidinyle, un 6-(trifluorométhyl)-2-pyrimidinyle, un 4-pyrimidinyle, un 5-pyrimidinyle, un 2-pyrazinyle ;
ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques, ses solvats et/ou ses hydrates.

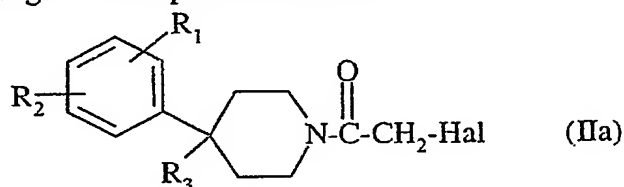
5 3. Un composé choisi parmi :

- 1-[4-(aminométhyl)-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1-pipéridinyl]-2-[4-(2-pyrazinyl)-1-pipérazinyl]-1-éthanone ;
- 5-[4-[2-[4-hydroxy-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1-pipéridinyl]-2-oxoéthyl]-1-pipérazinyl]-3(2*H*)-pyridazinone ;
- 10 - 1-[4-hydroxy-4-[2-(trifluorométhyl)phényl]-1-pipéridinyl]-2-[4-(2-pyrazinyl)-1-pipérazinyl]-1-éthanone ;
- 2-[4-(4-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-1-[4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-3,6-dihydro-1(2*H*)-pyridinyl]-1-éthanone ;
- 2-[4-(2-pyrazinyl)-1-pipérazinyl]-1-[4-[2-(trifluorométhyl)phényl]-3,6-dihydro-1(2*H*)-pyridinyl]-1-éthanone ;
- 15 - 1-[2-[4-(2-pyrazinyl)-1-pipérazinyl]acétyl]-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-4-pipéridinecarboxamide ;
- 1-[4-(diméthylamino)-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1-pipéridinyl]-2-[4-(2-pyrazinyl)-1-pipérazinyl]-1-éthanone ;
- 20 - 1-[4-hydroxy-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1-pipéridinyl]-2-[4-(2-pyrazinyl)-1-pipérazinyl]-1-éthanone ;

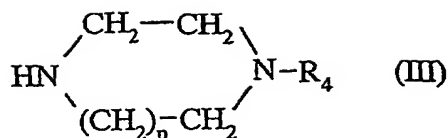
ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques, ses solvats et/ou ses hydrates.

25 4. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle $n = 1$, caractérisé en ce que :

a1) on fait réagir un composé de formule :



30 dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1 et Hal représente un atome d'halogène, le chlore ou le brome de préférence, étant entendu que lorsque R_3 contient une fonction hydroxyle ou amine, ces fonctions peuvent être protégées, avec un composé de
35 formule :

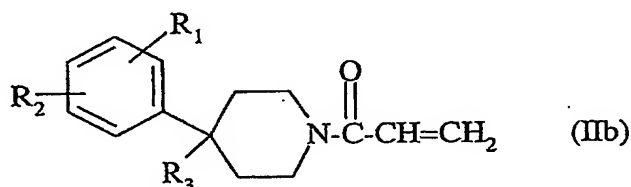


dans laquelle p et R₄ sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1 ;

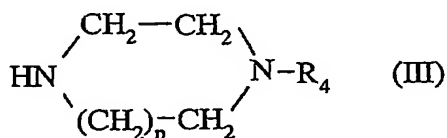
b1) et, après déprotection éventuelle des fonctions hydroxyle ou amine contenues dans R₃, on obtient le composé de formule (I).

5. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle n = 2, caractérisé en ce que :

a2) on fait réagir un composé de formule :



dans laquelle R₁, R₂ et R₃ sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1, étant entendu que lorsque R₃ contient une fonction hydroxyle ou amine, ces fonctions peuvent être protégées, avec un composé de formule :

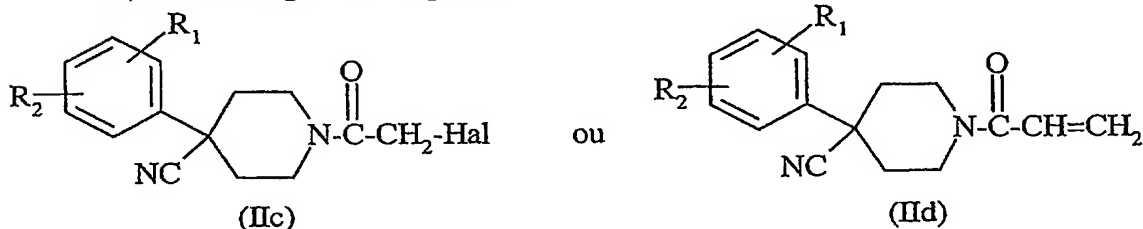


dans laquelle p et R₄ sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1 ;

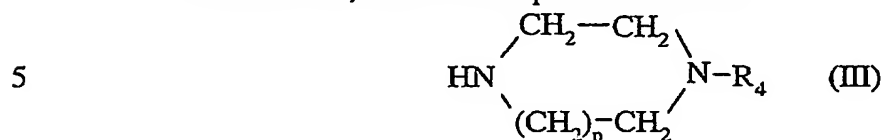
b2) et, après déprotection éventuelle des fonctions hydroxyle ou amine contenues dans R₃, on obtient le composé de formule (I).

6. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle R₃ représente un groupe -CH₂NR₁₂R₁₃ dans lequel R₁₂ et R₁₃ représentent chacun l'hydrogène, caractérisé en ce que :

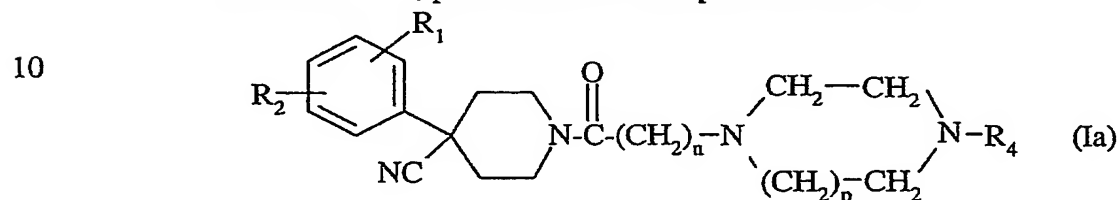
a3) on fait réagir un composé de formule :



dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1, et Hal représente un atome d'halogène, de préférence le chlore ou le brome, avec un composé de formule :



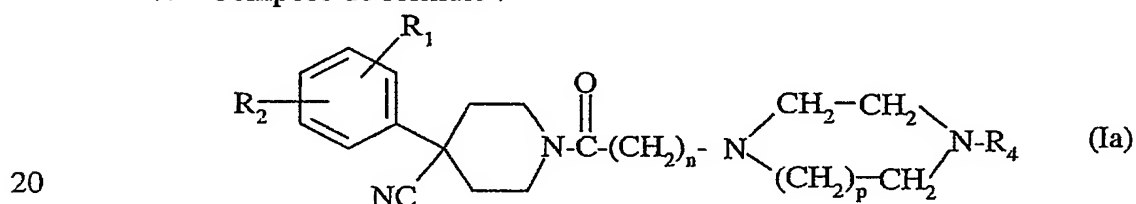
dans laquelle p et R_4 sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1, pour obtenir un composé de formule :



b3) on réduit le groupe cyano du composé de formule (Ia) pour obtenir un composé de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle $R_3 = \text{CH}_2\text{NH}_2$.

15

7. Composé de formule :



dans laquelle :

- n est 1 ou 2 ;

- p est 1 ou 2 ;

25

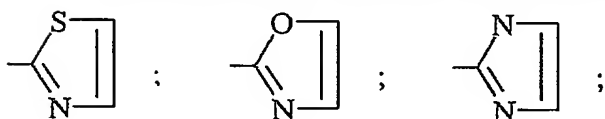
- R_1 représente un atome d'hydrogène ; un atome d'halogène ; un radical trifluorométhyle ; un (C_1-C_4) alkyle ; un (C_1-C_4) alcoxy ;

- R_2 représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène ;

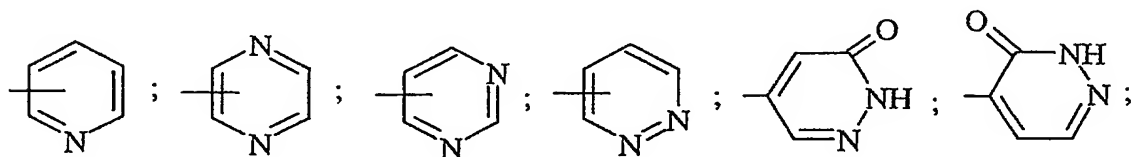
à la condition que R_1 et R_2 ne représentent pas simultanément un atome d'hydrogène ;

- R_4 représente un groupe aromatique choisi parmi :

30



35



lesdits groupes aromatiques étant non substitués, mono- ou disubstitués par un substituant choisi indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle ; un (C₁-C₄)alcoxy ; un radical trifluorométhyle ; ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

- 5 8. Médicament caractérisé en ce qu'il est constitué d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, ou d'un de ses sels avec des acides minéraux ou organiques, un de ses solvats et/ou hydrates pharmaceutiquement acceptables.
- 10 9. Composition pharmaceutique caractérisé en ce qu'elle comprend, en tant que principe actif, un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, ou un de ses sels avec des acides minéraux ou organiques, un de ses solvats et/ou hydrates pharmaceutiquement acceptables ainsi que un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.
- 15 10. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, ou d'un de ses sels avec des acides minéraux ou organiques, un de ses solvats et/ou hydrates pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation de médicaments destinés à traiter les maladies neurodégénératives centrales ou périphériques, les différents types de scléroses, les affections cardiovasculaires, la neuropathie diabétique, les blessures des nerfs périphériques, les dommages au nerf optique et à la moelle épinière, le traumatisme crânien, l'athérosclérose, les sténoses, la cicatrisation, l'alopecie, les cancers, tous les types de leucémies, les douleurs neuropathiques et inflammatoires, les maladies auto-immunes, les fractures osseuses et les maladies osseuses.
- 20
- 25
- 30
- 35



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI




N° 11235°02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.. / 1..
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

| | | | |
|--|----------------------|-------------------------------|------------------------|
| Vos références pour ce dossier (facultatif) | | SSL0093/DM/FR/CTH | |
| N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL | | 02 07001 | |
| TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Dérivé de 1-pipérazinylacetylpiépéridine substitués, leur préparation et leur application en thérapeutique. | | | |
| LE(S) DEMANDEUR(S) : SANOFI-SYNTHELABO 174, Avenue de France 75013 PARIS | | | |
| DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages). | | | |
| Nom | | BONO | |
| Prénoms | | Françoise | |
| Adresse | Rue | 21, rue Philadelphie de Gerde | |
| | Code postal et ville | 31300 | TOULOUSE |
| Société d'appartenance (facultatif) | | | |
| Nom | | BOSCH | |
| Prénoms | | Michaël | |
| Adresse | Rue | 11 bis, rue des Néfliers | |
| | Code postal et ville | 34680 | SAINT GEORGES D'ORQUES |
| Société d'appartenance (facultatif) | | | |
| Nom | | DOS SANTOS | |
| Prénoms | | Victor | |
| Adresse | Rue | 99, chemin du Bourgidou | |
| | Code postal et ville | 34130 | VALERGUES |
| Société d'appartenance (facultatif) | | | |
| DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Daniel METTEFEU (PG.11562) 24.03.2003  | | | |

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle confère un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11 235*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 2..

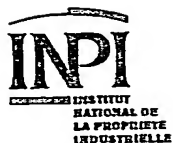
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

| | | | |
|--|-----------------------------|-----------------------|------------------------|
| Vos références pour ce dossier (facultatif) | | SSL0093/DM/FR/CTH | |
| N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL | | 02 07001 | |
| TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Dérivé de 1-pipérazinylacétylpipéridine substitués, leur préparation et leur application en thérapeutique. | | | |
| LE(S) DEMANDEUR(S) : SANOFI-SYNTHELABO 174, Avenue de France 75013 PARIS | | | |
| DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages). | | | |
| Nom | | HERBERT | |
| Prénoms | | Jean-Marc | |
| Adresse | Rue | 10, rue de l'Amandier | |
| | Code postal et ville | 31170 | TOURNEFEUILLE |
| Société d'appartenance (facultatif) | | | |
| Nom | | NISATO | |
| Prénoms | | Dino | |
| Adresse | Rue | 2, rue de Terre Rouge | |
| | Code postal et ville | 34680 | SAINT GEORGES D'ORQUES |
| Société d'appartenance (facultatif) | | | |
| Nom | | TONNERRE | |
| Prénoms | | Bernard | |
| Adresse | Rue | 96, impasse Le Vallon | |
| | Code postal et ville | 34570 | VAILHAUQUES |
| Société d'appartenance (facultatif) | | | |
| DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Daniel METTEFEU (PG.11562) 24.03.2003 | | | |

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'Informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11 235*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 3..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

| | | | |
|---|----------------------|----------------------|-------------|
| Vos références pour ce dossier (facultatif) | | SSL0093/DM/FR/CTH | |
| N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL | | 02 07001 | |
| TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Dérivé de 1-pipérazinylacétylpipéridine substitués, leur préparation et leur application en thérapeutique. | | | |
| LE(S) DEMANDEUR(S) : SANOFI-SYNTHELABO 174, Avenue de France 75013 PARIS | | | |
| DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages). | | | |
| Nom | | WAGNON | |
| Prénoms | | Jean | |
| Adresse | Rue | 90, rue des Galaxies | |
| | Code postal et ville | 34070 | MONTPELLIER |
| Société d'appartenance (facultatif) | | | |
| Nom | | | |
| Prénoms | | | |
| Adresse | Rue | | |
| | Code postal et ville | | |
| Société d'appartenance (facultatif) | | | |
| Nom | | | |
| Prénoms | | | |
| Adresse | Rue | | |
| | Code postal et ville | | |
| Société d'appartenance (facultatif) | | | |
| DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Daniel METTEFEU (PG.11562) 24.03.2003 | | | |

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☒ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.